Aus der Kinderklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. J. R. Bierich

Vergleichende Untersuchungen der Gallensäuren im Serum bei Patienten mit Mucoviszidose und gesunden Kindern

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
PHILIPUS TRI HANDOKO SETIADI
aus Bandung/Indonesien

1983

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543928_0114

Aus der Kinderklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. J. R. Bierich

Vergleichende Untersuchungen der Gallensäuren im Serum bei Patienten mit Mucoviszidose und gesunden Kindern

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
PHILIPUS TRI HANDOKO SETIADI
aus Bandung/Indonesien

1983

Dekan: Professor Dr. D. Plester
1. Berichterstatter: Professor Dr. K. H. Niessen
2. Berichterstatter: Professor Dr. R. Bähr

Druck: Zeeb-Druck, Tübingen 7 (Hagelloch)

INHALT

		Seite
1. Einleitung		1
2. Übersicht über den Gallensäurenstoffwechsel		2
3. Material und Methoden		5
3.1	Material	5
3.2	Reagenzien und Laborgeräte	5
3.3	Methodik	6
3.3.1	Extraktion der Gallensäuren aus Serum	8
3.3.2	Bestimmung der freien Gallensäuren Desoxy- und Chenodesoxycholsäure	10
3.3.2.1	Färbung der freien Gallensäuren auf der DC-Platte und Messung der Fluoreszenzen	11
3.3.2.1.1	Erstellung der Eichkurven	11
3.3.3	Bestimmung der Taurolithocholsäure und der Glycolithocholsäure	13
3.3.4	Hydrolyse der gekoppelten Gallensäuren und Bestimmung von freier Cholsäure, Chenodesoxycholsäure und Desoxycholsäure	14
3.3.5	Direkte Messung der Gallensäuren auf der Dünnschichtplatte	17
3.3.5.1	Korrekturfaktoren und mathematische Grundlagen für die Berechnung der Untersuchungsergebnisse	19
4. Ergebnisse		23
4.1	Konzentration der Gallensäuren nach der Hydrolyse (Gesamtgallensäuren)	23
4.2	Konzentration der freien Gallensäuren vor der Hydrolyse	30

UNIV. LEIDEN BIBL.

Seite

4.3. Konzentration der gekoppelten Gallensäuren Chenodesoxy- und Desoxycholsäure 37

4.4 Konzentration der gekoppelten Litocholsäure 44

5. Diskussion 53

6. Zusammenfassung 59

7. Anhang: Eichkurven der Gallensäuren 60

Literatur 70

1. EINLEITUNG

Das Krankheitsbild der Mucoviszidose wurde erstmals von Fanconi und Ühlinger 1935 als familiäre cystische Pankreasfibromatose mit Bronchiektasien beschrieben.
Die im Jahre 1938 erschiene Monographie der amerikanischen Pathologin und Kinderärztin Dorothea Anderson machte diese Erkrankung allgemein bekannt. Heute hat sich die Bezeichnung Cystische Fibrose (CF) allgemein durchgesetzt.

Es ist bekannt, daß bei einer Anzahl von Kranken mit CF eine fokale biliäre Zirrhose mit oder ohne portale Hypertension entstehen kann. Eine progressive biliäre Zirrhose soll bei 10 - 20 % der CF-Patienten, die das frühe Pubertätsalter erreichen, gefunden werden (32).
Trotz solch ausgedehnter Leberveränderungen können die üblichen Leberfunktionstests bei diesen Kindern normal ausfallen. Deshalb wäre ein weiterer empfindlicherer Parameter zur Erfassung der Leberfunktionsstörung wünschenswert.

Sandberg et al. zeigten 1970, daß eine erhöhte Gallensäurensekretion im Serum als empfindlicher Hinweis auf eine Störung des hepatobiliären Systems gewertet und gegebenenfalls sogar zur Unterscheidung zwischen verschiedenen Lebererkrankungen herangezogen werden kann. Auch neuere Untersuchungen haben belegt, daß die Bestimmung des Gallensäurenspiegels im Serum ein sehr gutes Verfahren zum Auffinden einer milden Lebererkrankung ist (13).

Nicht zuletzt diese Publikationen gaben den Anlaß, die vorliegende Arbeit durchzuführen.
Dazu wurden 17 Kinder mit CF im Alter zwischen 8 Monaten und 13 Jahren untersucht und mit 34 altersgleichen Kindern ohne gastroenterologische Erkrankung verglichen. Einbezogen wurden 4 Kinder im Alter von 3 Jahren mit einem Kurzdarm-Syndrom und 3 andere Kinder zwischen 1 und 2 Jahren mit einer Gallengangsatresie.

2. ÜBERSICHT ÜBER DEN GALLENSÄURENSTOFFWECHSEL

Die primären Gallensäuren Cholsäure (C) und Chenodesoxycholsäure (CDC) werden aus Cholesterin in der Leber synthetisiert. Die Darmflora im terminalen Ileum, Coecum und Colon bildet aus den primären Gallensäuren die sekundären Gallensäuren Desoxycholsäure (DC) und Lithocholsäure (LC).
Neuere Untersuchungen haben gezeigt, daß die Synthese der Gallensäuren in der Leber durch zwei verschiedene Enzyme, ein in Mitochondrien lokalisiertes und ein mikrosomal gebundenes, initiiert wird (18). Außerdem kann LC auch in der Leber synthetisiert werden.

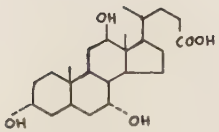
Die Konjugation der freien Gallensäuren mit Glycin und Taurin findet ebenfalls in der Leber statt. Das Verhältnis von Glycin- zu Taurinkonjugaten beträgt bei der Geburt etwa 1 : 3. Es wandelt sich innerhalb der nächsten 3 - 4 Monate in ein Verhältnis von 3 : 1 entsprechend dem bei Erwachsenen (19).

Im Intestinum gibt es zwei verschiedene Transformationswege der Gallensäuren durch die Darmflora:

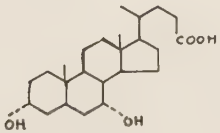
1. Dekonjugation: Durch diesen Entkoppelungsvorgang entstehen aus konjugierten Gallensäuren freie Gallensalze. Sie können resorbiert und rekonjugiert werden und über den enterohepatischen Kreislauf rezirkulieren.

2. Dehydroxylation: (siehe Abb. 1) Durch diesen Vorgang entstehen DC aus C und LC aus CDC.
   DC kann ebenfalls resorbiert und rekonjugiert werden sowie rezirkulieren. LC ist nicht resorbierbar.

PRIMÄRE GALLENSÄUREN



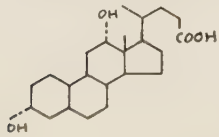
Cholsäure (C)

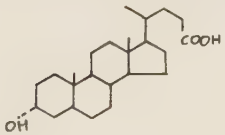


Chenodesoxycholsäure (CDC)

Desoxycholsäure (DC)

Lithocholsäure (LC)





SEKUNDÄRE GALLENSÄUREN

Abb. 1

Während der nächtlichen Ruhephase werden die Gallensäuren in der Gallenblase gespeichert. Bei der ersten Mahlzeit wird der größte Teil von ihnen ins Intestinum sezerniert (2). Versuche haben gezeigt, daß bei Gesunden durch eine Stimulation der enterohepatischen Zirkulation die Gallensäurenkonzentration im Serum ansteigt, vermutlich infolge der Gallenblasenkontraktion, die zur Sekretion der Gallensalze ins Intestinum und anschließender Resorption in den Portalkreislauf führt (2).

Der Gallensäurenpool ist nicht groß und durchläuft etwa zwei- bis dreimal pro Mahlzeit den enterohepatischen Kreislauf (24). 95 % der Gallensalze werden im terminalen Ileum durch aktive Prozesse rückresorbiert (19). Dagegen ist die Resorption im Jejunum nur geringfügig und erfolgt meist passiv durch nicht-ionische Diffusion. Der Verlust an Gallensäuren in jedem Zyklus wird durch Neusynthese mit einer maximalen Kompensation von etwa 3,3 g/Tag ausgeglichen (35).

Eine Störung des enterohepatischen Kreislaufs, beginnend mit der Synthese der primären Gallensäuren bis hin zur Resorption im terminalen Ileum, etwa durch eine Leberkrankheit oder eine gastroenterologische Erkrankung, läßt eine Erhöhung oder Erniedrigung der Gallensäurenkonzentration im Serum erwarten. Danach wurde in dieser Arbeit gesucht.

3. MATERIAL UND METHODEN

3.1 Material: Nach der Entnahme von Blut aus der Vene von CF-Patienten und Kontrollkindern wurde dieses sofort zentrifugiert und das Serum bis zur Aufarbeitung bei - 30°C eingefroren.

3.2 Reagenzien und Laborgeräte

3.2.1 Reagenzien

(außer besonders gekennzeichneten Artikeln wurden p.A.-Substanzen verwendet)

Cholsäure, Na-Salz, A-Grad, Calbiochem, Lot 210205

Chenodesoxycholsäure, Na-Salz, A-Grad, Calbiochem, Lot 210031

Desoxycholsäure, Na-Salz, A-Grad, Calbiochem, Lot 210049

Lithocholsäure, Na-Salz, A-Grad, Calbiochem, Lot 210014

Hyodesoxycholsäure, Steraloids, Best.Nr. C 860

Ursodesoxycholsäure, Steraloids, Best.Nr. C 1020

Glyko-Lithocholsäure, Steraloids, Best.Nr. C 1435

Tauro-Lithocholsäure, Steraloids, Best.Nr. C 1470

Laufmittel 1 Hexan: Äthylacetat (9:1)

Laufmittel 2 Isooctan: Eisessig (1oo %): Diisopropyläther (80 : 50 : 40)

Laufmittel 3 Isoamylacetat: Propionsäure: Propanol: H_2O (20 : 15 : 10 : 5)

3.2.2 Laborgeräte

Reagenzgläser Duran 50, Firma Schott

Rotationsverdampfer Firma Büchi, Typ Rotavapor-RE

Desaga-Simultan Trennkammer, Best. Nr. 120167

Ultraschallbad, 80 kHz, Poly-Son, System 60, Diosi Elektronik, Wiesbaden

Dünnschichtchromatographieplatten (DC-Platten):

DC-Alufolien, Kieselgel 60, Artikel 5553, Firma Merck, Darm stadt

Multi-Spotter, Analytical Instrument Specialists/USA

Zeiss-Chromatogramm-Spectralphotometer KM-3 mit Nullpunkt- und Verstärkerautomatik

Heizblock bis 230°C, Firma Liebisch

Zentrifuge bis 5000 U/min., Firma Laborfuge 1

3.3 Methodik

Zur quantitativen Bestimmung mußten die Gallensäuren zuerst vom Eiweiß entkoppelt und danach aus dem Serum extrahiert werden.

Der Vorgang wird durch Abb. 2 veranschaulicht.

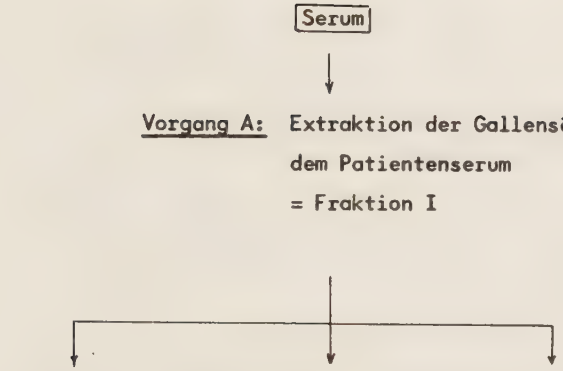

Serum
Vorgang A: Extraktion der Gallensäuren aus dem Patientenserum = Fraktion I
Vorgang B
Bestimmung der nicht gekoppelten Gallensäuren im Serum (DC und CDC)
Vorgang C
Direkte quantitative Bestimmung der Tauro-Lithocholsäure (TLC) und Glyco-Lithocholsäure (GLC) auf der DC-Platte
Vorgang D
Hydrolyse der gekoppelten Gallensäuren im Serum, danach quantitative Bestimmung der Cholsäure, Chenodesoxycholsäure und Desoxycholsäure

Abb. 2

3.3.1 Extraktion der Gallensäuren aus Patientenserum

Als Probe wurde möglichst viel Serum verwendet. Die Volumina lagen zwischen 1,o ml und 3,o ml, denen jeweils o,5 ml Hyodesoxycholsäure (o,o266 µmol/ml) als Innerer Standard I zugesetzt wurden (siehe auch Abb.3). Hierzu wurden zur Eiweißfällung zwei Tropfen 1 n NaOH, danach 1o ml des Extraktionsmittels Aceton : Äthanol (1:1) gegeben.

Nach kurzem Schütteln wurde das Reagenzglas zwecks maximaler Ausbeute der Gallensäuren 5 1/2 Minuten im Ultraschallbad belassen.

Danach wurde zweimal zentrifugiert, einmal 10 Minuten und zweimal je 5 Minuten lang bei 4500 U/min.

Der Überstand wurde in einen Rundkolben überpipettiert und mit Hilfe des Rotationsverdampfers bis zum Trocknen eingedampft.

Der Rückstand wurde in 2 ml Methanol-Chloroform-Lösung (1:1) im Ultraschallbad aufgenommen.

Der Extraktionsvorgang war damit beendet. Die Lösung enthielt freie und gekoppelte Gallensäuren sowie den Inneren Standard I (= Hyodesoxycholsäure).

Dieser Extrakt wurde als Fraktion I bezeichnet.
In Abb. 3 ist der Extraktionsvorgang schematisch dargestellt.

x ml Serum + 0,5 ml Hyodesoxycholsäure (0,0266 µmol/ml)

↓ + 1 n NaOH (zur Einstellung auf pH 11)
+ 10 ml Aceton : Äthanol (1:1)

Extraktionsvorgang im Ultraschallbad

↓

3-mal Zentrifugieren bei 4500 U/min.

↓

freie + gekoppelte Gallensäuren im Lösungsgemisch

→ überpipettieren

Rundkolben

Eindampfen bis zum Trocknen mit dem Rotationsverdampfer

←

↓ + 2 ml Methanol : Chloroform (1:1)

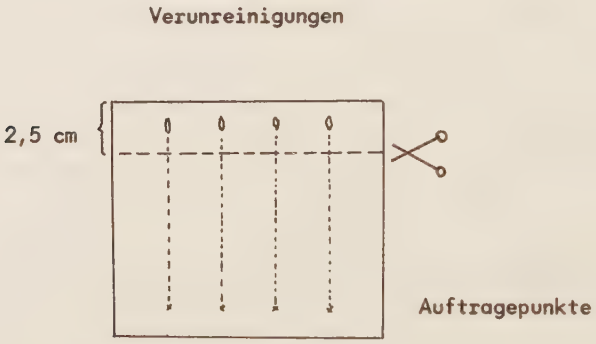
Rückstand
= Fraktion I

(enthält freie und gekoppelte Gallensäuren sowie den Inneren Standard I)

Abb. 3

3.3.2 Bestimmung der freien Gallensäuren DC und CDC

Je 400 µl Lösung der Fraktion I wurden in ein Reagenzglas überpipettiert. Davon wurden 100 µl auf eine Dünnschichtchromatographieplatte (DC-Platte) bei 45° mit Hilfe des Auftragegerätes aufgetragen.
Die DC-Platte wurde im Laufmittel 1 zweimal je 90 Min. entwickelt. Dabei blieben die Gallensäuren am Auftragepunkt liegen, die Verunreinigungen wurden eliminiert (Abb.4)



Die Gallensäuren bleiben nach Durchlauf des Laufmittels 1 am Auftragepunkt liegen

Abb. 4

Die DC-Platte wurde 2,5 cm von der oberen Kante entfernt abgeschnitten.
Danach erfolgte die Trennung der freien Gallensäuren DC und CDC mit dem Laufmittel 2. Es wurden 3 Läufe in gleicher Richtung durchgeführt, wobei sich folgende Rf-Werte fanden:

1. DC : Rf = 0,16
2. CDC : Rf = 0,14

3.3.2.1 Färbung der freien Gallensäuren auf der DC-Platte und Messung der Fluoreszenzen

Die DC-Platte wurde erneut 30 Minuten in den Trockenschrank bei 120°C gelegt. Nach Abkühlung wurde sie für 2 Minuten in ein Bad bestehend aus 5 % H_2SO_4 in Methanol eingetaucht. Anschließend wurde sie im Trockenschrank bei 100°C 15 Minuten lang getrocknet. Die durch diesen Vorgang angeregten Fluoreszenzen der Gallensäuren wurden sofort nach Abkühlung der DC-Platte bei 405 nm mittels des Chromatogramm-Spektralphotometers bestimmt. Angeschlossen war ein Integrator, der die Fläche unter den Kurven registrierte. Über Eichkurven mit bekannten Konzentrationen der einzelnen Gallensäuren wurde der gesuchte Gehalt bestimmt.

3.3.2.1.1. Erstellung der Eichkurven

Bei biologischen Untersuchungen ist eine log -normale Verteilung am häufigsten. Eine solche wurde auch hier gefunden. Da die Verteilung asymmetrisch ist, können die Resultate nicht als $\bar{x} \pm s$ formuliert werden, sondern nur als $\log \bar{x} \pm s$ ($\bar{x}$ = arithmetisches Mittel, s = Standardabweichung).
Der Variationskoeffizient $v_K = \frac{s \cdot 100}{\bar{x}}$ drückt die Standardabweichung in Prozent des Mittelwertes aus.

Die Regressionsgerade soll in einfacher Form die Abhängigkeit der Meßwerte zueinander wiedergeben (Abb. 5).
Zugrunde liegt die Methode der kleinsten Quadrate; charakterisiert wird sie durch $y = a + bx$, wobei a

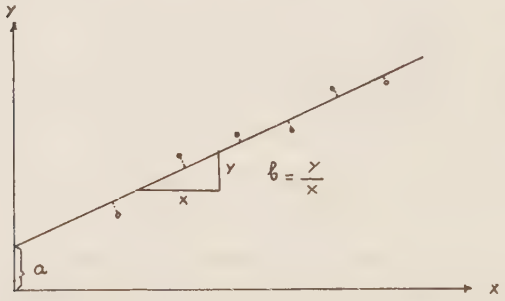


Abb. 5 Regressionsgerade

den Schnittpunkt der Geraden mit der y-Achse und b das Steigungsmaß angeben.

$$b = \frac{\sum(xy) - \bar{x}\sum(y)}{\sum(x^2) - \bar{x}\sum(x)}$$

$$a = \bar{y} - b\bar{x}$$

Die Streuung der Regressionsgeraden berechnet sich mit Hilfe der folgenden Gleichung:

$$s_{y,x} = \sqrt{\frac{\sum(y^2) - [a\sum(y) + b\sum(xy)]}{N}}$$

Der Korrelations-Koeffizient r drückt die Korrelation zwischen x- und y-Werten aus.

$$r = \frac{N\sum xy - \sum x \sum y}{\sqrt{\left[N\sum x^2 - (\sum x)^2\right]\left[N\sum y^2 - (\sum y)^2\right]}}$$

Liegt eine positive Korrelation zwischen den x- und y-Werten vor, so strebt r gegen + 1. Bei völligem Fehlen einer Korrelation wird r = 0. Bei einer negativen Korrelation zwischen x und y nähert r sich dem Wert -1.

Zur vollständigen Charakterisierung einer Beziehung zwischen zwei Variablen genügt es, die Regressionsgleichung, die Streuung und den Korrelations-Koeffizienten anzugeben.

Die anhand dieser Rechenvorgänge erstellten Eichkurven sind im Anhang aufgeführt.

3.3.3. Bestimmung der Taurolithocholsäure und der Glycolithocholsäure

100 µl Lösung der Fraktion I wurden auf eine DC-Platte, wie in Kapitel 3.3.2. beschrieben, aufgetragen.

Nach Trennung mit dem Laufmittel 1 wurde die DC-Platte zur Eliminierung der Verunreinigungen 2,5 cm vom oberen Plattenende entfernt abgeschnitten (siehe Abb. 4).

Danach erfolgte die Trennung der TLC und GLC und zwar mittels zweimaligen Laufs in einem Gemisch aus Isoamylacetat : Propionsäure : Propanol : H_2O (40 : 30 : 20 : 10) . Anschließend erfolgte die Anregung der Fluoreszenz mit fünfprozentiger H_2SO_4 in Methanol, wie bereits in Abschnitt 3.3.2.1. beschrieben.

Die Messung der Fluoreszenz wurde bei 405 nm durchgeführt.

3.3.4. Hydrolyse der gekoppelten Gallensäuren und Bestimmung von freier Cholsäure, Chenodesoxycholsäure und Desoxycholsäure

Nur die glycin- und tauringekoppelten Derivate der Lithocholsäure ließen sich direkt auf der Dünnschichtplatte trennen und somit direkt bestimmen. Die übrigen Glycin- und Taurinderivate mußten vorher durch Hydrolyse von ihren Konjugaten getrennt werden, damit sie als freie Gallensäuren quantitativ bestimmt werden konnten. Als Innerer Standard (II) zur Kontrolle der Hydrolyse und der Ausbeute wurde Ursodesoxycholsäure in einer Konzentration von o,o6 µmol/ml zugegeben. 1400 µl Lösung der Fraktion I (s.Kapitel 3.3.1.) wurden in ein Reagenzglas überpipettiert und 400 µl Ursodesoxycholsäure (o,o6 µmol/ml) als Innerer Standard II hinzugefügt. Mit Hilfe des Rotavapors wurde diese Lösung bis zum Trocknen eingedampft.

Der eingedampfte Rückstand wurde mit 1 ml 20 % KOH in Äthylenglykol (2 g KOH auf 10 ml Äthylenglykol) gelöst. Diese Lösung wurde 30 Minuten lang in einen Heizblock bei 220°C gestellt. Dadurch wurden die Gallensäuren aus ihren Glycin- und Taurinkonjugaten herausgelöst.

Zur abgekühlten Lösung wurden 0,5 ml H_2O und 0,45 ml 7 n HCL gegeben. Nach Schütteln der verschlossenen Reagenzgläschen wurden je 3,5 ml Äther als Extraktionsmittel zugegeben. Die Extraktion dauerte unter Schütteln 5 Minuten. Danach wurde die Lösung bei 4500 U/min. zentrifugiert.

Der Überstand wurde mit einer Pasteurpipette in ein anderes Reagenzglas überführt und unter N_2-Durchfluß bei 60°C bis zum Trocknen eingedampft.

Der beschriebene Extraktionsvorgang wurde noch zweimal in gleicher Weise wiederholt.

Der erneut zum Trocknen eingedampfte Extrakt wurde in 80 µl Methanol : Chloroform (1:1) aufgelöst. Er enthielt alle Gallensäuren der Probe in unkonjugierter Form (Fraktion II).
50 µl der Fraktion II wurden mit Hilfe des Auftragegerätes auf eine DC-Platte bei 45°C aufgebracht. Zusätzlich wurden auf jede DC-Platte 20 µl Lithocholsäure (0,2 µmol/ml) als Fluoreszenzstandard aufgetragen.

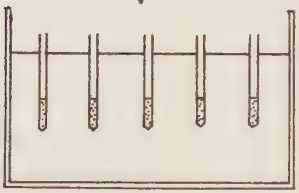
Nach zweimaligem Durchlauf im Laufmittel 2 wurden die aufgetrennten Gallensäuren zur Fluoreszenz angeregt (Kap. 3.3.2.1.).
Der Gesamtvorgang der Hydrolyse ist in Abb. 6 zusammengefaßt dargestellt.

1400 µl Lösung der Fraktion I
+ 400 µl Ursodesoxycholsäure-Glycin 0,06 µmol/ml
als Innerer Standard II

↓

Rotationsverdampfer;
bis zum Trocknen eingedampft

↓ + 1 ml 20 % KOH in Äthylenglykol



Spaltung der Taurin- und Glycinkonjugate

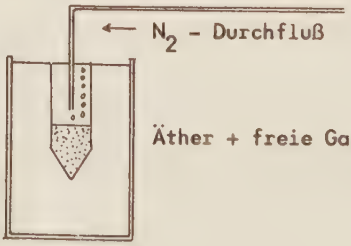
Heizblock 220°C für 20 Minuten

↓ + 0,5 ml H_2O
+ 0,45 ml 7 n HCL

3 x

Extraktion der freien Gallensäuren
mit Äther

↓



Äther + freie Gallensäuren

↓

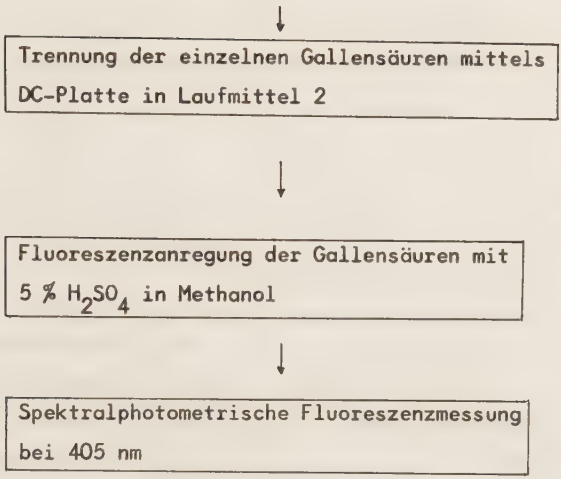
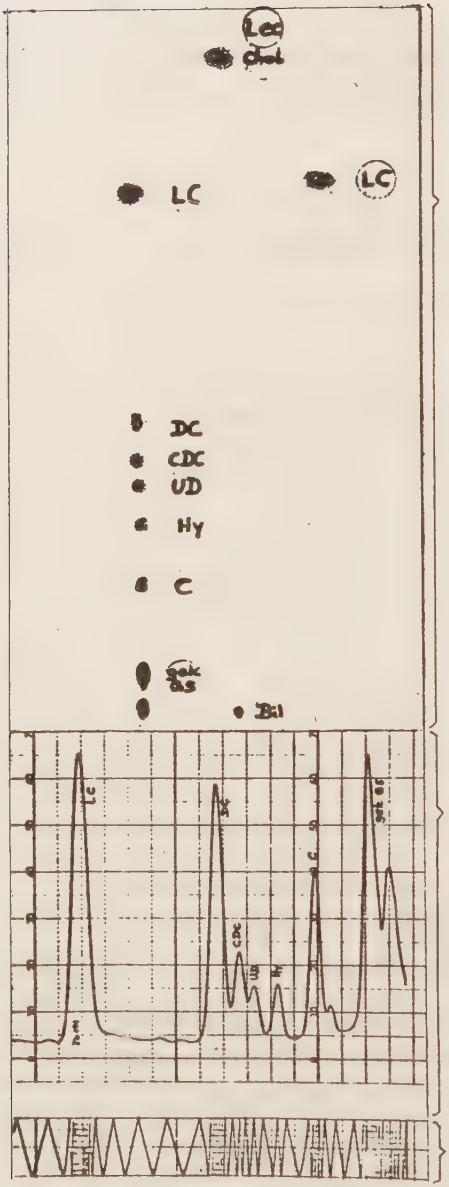


Abb. 6

3.3.5. Direkte Messung der Gallensäuren auf der Dünnschichtplatte

Die Messung erfolgte direkt auf der DC-Platte mit Hilfe des Chromatogramm-Spektralphotometers KM 3 (Zeiss). Angeschlossen war ein Integrator, der die Flächen der Kurven berechnete (Abb. 7).

Aus den Integralen der Flächen unter den Kurven wurden die Konzentrationen aus den zugehörigen Eichkurven abgelesen (siehe auch Kap. 3.3.2.1.1.).



Dünnschichtchromatographie-platte

Lec = Lecithine
Chol = Cholesterin
LC = Lithocholsäure
DC = Desoxycholsäure
CDC = Chenodesoxycholsäure
UD = Ursodesoxycholsäure
Hy = Hyodesoxycholsäure
C = Cholsäure

Spektralchromatogramm

RF - Werte :
LC = 0,25
DC = 0,16
CDC = 0,14
UD = 0,13
Hy = 0,11
C = 0,09

Integrator

Abb. 7

Spektralchromatogramm nach der Hydrolyse

3.3.5.1. Korrekturfaktoren und mathematische Grundlagen für die Berechnung der Untersuchungsergebnisse

Folgende Faktoren wurden bei der Berechnung berücksichtigt:

1. Die Ausbeute des Inneren Standard I (Hyodesoxycholsäure) bei der Extraktion der Gallensäuren aus dem Serum (Vorgang A, Abb. 2) und der Bestimmung der freien, nicht gekoppelten Gallensäuren (Vorgang B, Abb. 2) sowie die Ausbeute des Inneren Standard II (Glyco-Ursodesoxycholsäure) beim Hydrolysevorgang. Sie wurden folgendermaßen in die Berechnungen miteinbezogen:

$$\% \text{ der Ausbeute} = \frac{\text{Ist-Wert}}{\text{Soll-Wert}} \cdot 100\ \%$$

2. Anreicherungsfaktoren bei der direkten Bestimmung der freien Gallensäuren (Kap. 3.3.2.).
Die errechneten Integrale aus dem Chromatogramm - Spektralphotometer wurden als I_1 bezeichnet.

100 µl Lösung der Fraktion I wurden auf die DC-Platte statt der 20 µl wie bei der Erstellung der Eichkurve aufgetragen. Dies ergibt eine 5-fache Anreicherung = F_1. Nach Beendigung des Extraktionsvorganges wurde der Rückstand in 2 ml Methanol : Chloroform (1:1) aufgelöst.

Abhängig vom Anfangsvolumen x_1 ergibt sich hieraus ein Anreicherungs- und Verdünnungsfaktor von $\frac{2}{x_1} = F_2$.
Wegen der Grundfluoreszenz der Platte wurde der Lithocholsäurefaktor F_3 berücksichtigt.

Das Endergebnis errechnet sich unter Berücksichtigung der oben angegebenen Korrekturfaktoren über die Formel

$$x = \frac{I_1}{F_1} \cdot F_2 \cdot F_3 \cdot \% \text{ der Ausbeute}$$

Aus der Eichkurve wurde über das ermittelte x die Konzentration der gesuchten Gallensäuren abgelesen.

3. Anreicherungsfaktoren bei der Hydrolyse

Das errechnete Integral des Chromatogramms wurde als i_1 bezeichnet.

Als Innerer Standard diente hier Glyco-UDC.

Das Anfangsvolumen vor dem Hydrolysevorgang betrug y ml. Nach Beendigung des Vorgangs wurde der Rückstand in 80 µl Methanol : Chloroform (1:1) aufgelöst (Endvolumen).

Hieraus ergibt sich ein Anreicherungsfaktor von $\frac{y}{80} = f_1$. 50 µl der Lösung der Fraktion II wurden auf die DC-Platte aufgetragen, statt 20 µl wie bei der Erstellung der Eichkurve. Dies ergibt einen Anreicherungsfaktor von $\frac{50}{80} = f_2$. Der Lithocholsäurefaktor zur Berücksichtigung der Grundfluoreszenz wurde mit f_3 bezeichnet.

Aus dem Anfangsvolumen des Serums von x_1 ml und dem Endvolumen von 2 ml nach Extraktion der Gallensäuren (s. Abb.3) ergibt sich ein Anreicherungs- oder Verdünnungsfaktor von $\frac{2}{x_1} = f_4$.

Unter Berücksichtigung der prozentualen Ausbeute des Hydrolysevorganges folgt das Endergebnis i aus folgender Formel:

$$i = i_1 \cdot \frac{1}{f_1} \cdot \frac{1}{f_2} \cdot f_3 \cdot f_4 \cdot \% \text{ der Ausbeute}$$

4. Mathematische Grundlagen für die Berechnung der Untersuchungsergebnisse.

Für die verschiedenen Versuchsreihen werden die Mittelwerte $\bar{x}$ nach der Formel

$$\bar{x} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^{N} x_i = \frac{x_1 + x_2 + \ldots + x_N}{N}$$

berechnet, wobei N = Anzahl der Patienten und x_i = Konzentration der Gallensäure beim Patienten i sind.

Die Standardabweichung s resultiert aus folgender Formel

$$s = \pm \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{N} (x_i - \bar{x})^2}{N - 1}}$$

Die Prüfgleichung zum t-Test ergibt sich aus der Formel

$$t_{\nu;p} = \frac{x_I - x_{II}}{\sqrt{\frac{(N_I - 1)s_I^2 + (N_{II} - 1)s_{II}^2}{N_I + N_{II} - 2}}} \cdot \sqrt{\frac{N_I N_{II}}{N_I + N_{II}}}$$

$$\nu = N_I + N_{II} - 2$$

x_I = Mittelwert des ersten Patientenkollektivs

x_{II} = Mittelwert des zweiten Patientenkollektivs

N_I = Anzahl des ersten Patientenkollektivs

N_{II} = Anzahl des zweiten Patientenkollektivs

s_I = Standardabweichung des ersten Patientenkollektivs

s_{II} = Standardabweichung des zweiten Patientenkollektivs

p wird einer Tabelle der Student-Verteilung entnommen.
($p<0,05$ wird als signifikant angesehen)

Zur Berechnung stand an TRS-80 Pocket Computer der Firma Radio Shack zur Verfügung.

4. ERGEBNISSE

4.1 Konzentration der Gallensäuren nach der Hydrolyse (Gesamt-Gallensäuren)

Tabelle 1: Konzentration der Gallensäuren bei gesunden Patienten in µmol/l

Pat. Alter	C µmol/l	CDC µmol/l	C/CDC	DC µmol/l
Gruppe 1 (0–12 Mon.):				
B. 3 Mon.	2.900	14.500	0,200	-
H.D. 10 Mon.	1.280	3.760	0.340	-
C. 12 Mon.	1.230	11.430	0.108	0.356
R. 2 Mon.	8.400	14.660	0.573	-
O., 10 1/2 Mon.	1.570	9.000	0.174	0.1
B., K., 0.6 Mon.	3.460	12.600	0.275	0.090
P. 8 Mon.	1.290	2.450	0.527	-
E.J. 1 Mon.	3.660	3.060	1.196	0.277
V.F. 5 Mon.	1.340	10.233	0.131	0.126
n	9	9	9	5
$\bar{x}$	2.221	7.546	0.294	0.180
$\bar{x} + s$	3.487	12.429	0.540	4.669
$\bar{x} - s$	1.415	4.581	0.160	0.007
p	> 0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Gruppe 2 (1–3 Jahre):				
B.I. 1 3/4 Jhr.	1.000	2.670	0.375	0.197
F.H. 3 Jhr.	2.810	4.670	0.602	-
E 2 1/4 Jhr.	4.200	8.800	0.477	0.486
W. 1 1/2 Jhr.	1.130	5.470	0.207	0.730
B. 1 1/2 Jhr.	2.680	0.087	30.805	0.406
Sch.S. 3 Jhr.	1.010	4.270	0.237	0.003

n	5	6	6	5
$\bar{x}$	2.048	2.462	0.739	0.157
$\bar{x} + s$	3.421	41.721	24.557	62.240
$\bar{x} - s$	1.226	0.145	0.022	0.0
p	> 0.05	>0.05	>0.05	>0.05
Gruppe 3 (4-6 Jahre):				
Sch.M. 6 Jhr.	2.070	2.620	0,790	-
P. 4 1/2 Jhr.	1.650	6.530	0.253	0.413
B.R. 4 Jhr.	1.650	6.530	0.253	0.141
F.M. 4 1/2 Jhr.	2.660	6.560	0.405	-
T.O. 5 Jhr.	0.710	4.830	0.147	0.576
H. 5 3/4 Jhr.	0.603	3.730	0.162	-
H. 5 1/4 Jhr.	0.108	1.720	0.063	-
K. 6 Jhr.	0.264	3.960	0.067	0.343
H.t. 6 Jhr.	1.810	1.090	1.661	-
R.H. 6 Jhr.	0.630	2.530	0.249	-
n	10	10	10	4
$\bar{x}$	0.855	3.463	0.247	0.328
$\bar{x} + s$	2.430	5.018	0.690	5.666
$\bar{x} - s$	0.301	2.389	0.088	0.019
p	> 0.05	>0.0 5	>0.05	>0.05
Gruppe 4 (über 6 Jahre):				
M.C. 13 1/4 Jhr.	1.260	5.730	0.220	1.790
P. 6 3/4 Jhr.	2.280	2.160	1.056	0.051

W.	12 Jhr.	1.510	6.760	0.223	
H.B.	10 Jhr.	17.100	17.100	1.000	0.292
B.T.	6 1/2 Jhr.	1.830	4.100	0.446	0.363
K.	8 Jhr.	1.790	5.260	0.340	0.117
W.	13 Jhr.	1.160	5.800	0.200	-
H.C.	6 3/4 Jhr.	0.810	1.990	0.407	0.540
L.	12 Jhr.	0.189	5.660	0.033	0.495
n		9	9	9	7
$\bar{x}$		1.519	5.018	0.260	0.314
$\bar{x} + s$		5.954	7.531	0.904	1.811
$\bar{x} - s$		0.388	3.343	0.075	0.054

Konzentration der Gallensäuren unabhängig vom Alter:

n	33	34	33	21
$\bar{x}$	1.401	4.419	0.320	0.235
$\bar{x} + s$	3.861	11.001	1.311	4.745
$\bar{x} - s$	0.568	1.775	0.078	0.012

Bei den gesunden Patienten wurden keine Konzentrationsunterschiede zwischen den einzelnen Altersgruppen gefunden.

Bei der Prüfung der Altersabhängigkeit wurde Gruppe 1, 2 und 3 mit Gruppe 4 verglichen.

Tabelle 2: Konzentration der Gallensäuren im Serum von CF-Patienten (µmol/l) verglichen mit den Werten gleichaltriger gastroenterologisch gesunder Patienten.

Pat.	Alter	C µmol/l	CDC µmol/l	D/CDC	DC µmol/l
Gruppe 1 (0–12 Mon.):					
K.A.	8 Mon.	11.430	17.100	0.668	0.120
Gruppe 2 (1–3 Jahre):					
G.L.	3 Jhr.	2.980	5.600	0.532	0.426
H.A.	3 Jhr.	0.763	4.700	0.162	-
n		2	2	2	1
$\bar{x}$		1.508	5.135	0.293	0.426
$\bar{x} + s$		3.808	5.207	0.595	0.426
$\bar{x} - s$		0.598	5.063	0.145	0.426
p		> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05
Gruppe 3 (4–6 Jahre):					
S.G.	4 Jhr.	2.110	7.930	0.266	0.900
B.	5 Jhr.	0.304	4.100	0.074	0.553
M.H.	5 Jhr.	5.660	9.300	0.609	0.196
n		3	3	3	3
$\bar{x}$		1.537	6.713	0.229	0.460
$\bar{x} + s$		14.041	8.101	0.706	0.844
$\bar{x} - s$		0.168	5.562	0.074	0.251
p		> 0.05	0.05 < p < 0.2	> 0.05	> 0.05

Gruppe 4 (über 6 Jahre):					
S.B.	7 Jhr.	1.170	3.560	0.329	0.053
F.	7 1/2 Jhr.	0.151	5.400	0.028	0.530
S.J.	8 Jhr.	1.680	5.630	0.298	0.269
S.E.	9 Jhr.	2.660	4.160	0.639	-
B.B.	9 Jhr.	2.860	4.560	0.627	-
L.M.	10 Jhr.	0.476	3.500	0.136	0.239
E.G.	10 Jhr.	3.530	13.200	0.267	0.556
S.A.	11 Jhr.	3.900	7.830	0.498	0.028
S.D.	11 Jhr.	2.300	6.860	0.335	0.376
R.	13 Jhr.	5.830	9.660	0.604	-
S.H.	13 Jhr.	8.800	10.200	0.863	1.690
n		11	11	11	8
$\bar{x}$		1.973	6.178	0.319	0.255
$\bar{x} + s$		7.516	7.538	0.802	3.261
$\bar{x} - s$		0.517	5.063	0.127	0.020
p		> 0.05	>0.05	>0.05	>0.05
Konzentration der Gallensäuren unabhängig vom Alter:					
n		17	17	17	13
$\bar{x}$		2.028	6.514	0.311	0.287
$\bar{x} + s$		8.085	8.085	0.703	1.704
$\bar{x} - s$		0.509	5.249	0.138	0.048
p		> 0.05	>0.05	>0.05	>0.05

Bei dem 8 Monate alten Säugling waren die C- und CDC-Konzentrationen im Vergleich zu den gesunden Patienten der entsprechenden Altersgruppe stark erhöht.

In der Altersgruppe 4-6 Jahre der CF-Patienten lag ein Trend zur Erhöhung der CDC-Konzentration vor.

Zwischen den CF-Patienten und der Kontrollgruppe (unabhängig vom Alter) wurden keine Konzentrationsunterschiede gefunden.

Tabelle 3: Konzentrationen der Gallensäuren bei Kurzdarm - Patienten (µmol/l)

Pat. Alter	C µmol/l	CDC µmol/l	C/CDC	DC µmol/l
K.J.	2.630	8.830	0.298	0.583
G.T.	0.723	6.730	0.107	-
B.T. 3 Jhr.	8.000	12.500	0.640	1.640
W.B. 3 Jhr.	0.326	11.230	0.029	0.305
n	4	4	4	3
$\bar{x}$	1.492	9.564	0.156	0.663
$\bar{x} + s$	10.935	10.309	0.938	1.480
$\bar{x} - s$	0.204	8.873	0.026	0.297
p	>0.05	0.05<p<0.2	>0.05	>0.05

Es lag ein Trend zur Erhöhung der CDC-Konzentration im Vergleich zum Normalkollektiv vor.

Es bestanden keine Unterschiede der C/CDC-Quotienten im Vergleich zu den gesunden Patienten.

Tabelle 4: Konzentration der Gallensäuren bei Patienten mit Gallengangsatresie (µmol/l)

Pat. Alter	C µmol/l	CDC µmol/l	C/CDC	DC µmol/l
K. 1 1/4 Jhr.	12.300	8.700	1.414	0.306
G. 2 Jhr.	4.830	8.300	0.582	-
K.M. 2 Jhr.	1.230	12.130	0.101	-
N	3	3	3	1
$\bar{x}$	4.183	9.564	0.436	0.306
$\bar{x}$ + s	15.991	9.984	2.649	0.306
$\bar{x}$ - s	1.094	9.161	0.072	0.306
p	$0.05<p<0.1$	$0.05<p<0.2$	>0.05	>0.05

Es lag ein deutlicher Trend zur Erhöhung der Cholsäure-Konzentration bei den Patienten mit Gallengangsatresie im Vergleich zu den gesunden Patienten vor.

Weitere Tendenz zur Erhöhung zeigte die CDC.
Es bestanden keine Unterschiede der C/CDC - Quotienten im Vergleich zum Normalkollektiv.

4.2. Konzentration der freien Gallensäuren vor der Hydrolyse

Tabelle 5: Konzentrationen der freien Gallensäuren CDC und DC bei gesunden Patienten (µmol/l)

Pat.Alter		CDC µmol/l	DC µmol/l
Gruppe 1 (0 - 12 Monate):			
B.	3 Mon.	1.800	0.391
H.D.	10 Mon.	0.999	0.229
C.	12 Mon.	0.266	0.078
R.	2 Mon.	0.230	0.135
O.	10 1/2 Mon.	-	-
B., K., O.	6 Mon.	0.433	0.318
P.	8 Mon.	0.018	-
E.J.	1 Mon.	0.858	0.071
V.F.	5 Mon.	0.729	-
n		8	6
$\bar{x}$		0.390	0.166
$\bar{x} + s$		3.330	1.921
$\bar{x} - s$		0.046	0.014
p		>0.05	>0.05
Gruppe 2 (1 - 3 Jahre):			
B.I.	1 3/4 Jhr.	-	0.126
F.H.	3 Jhr.	1.090	-
E.	2 1/4 Jhr.	8.950	-
W.	1 1/2 Jhr.	0.839	0.054

B.	1 1/2 Jhr.	0.393	-
Sch. S.	3 Jhr.	0.860	-
n		5	2
$\bar{x}$		1.225	0.082
$\bar{x} + s$		5.933	48.000
$\bar{x} - s$		0.304	0.000
p		>0.05	>0.05
Gruppe 3 (4 - 6 Jahre):			
Sch.M.	6 Jhr.	1.950	-
P.	4 1/2 Jhr.	1.020	0.109
B.R.	4 Jhr	-	-
F.M.	4 1/2 Jhr.	-	-
T.O.	5 Jhr.	3.300	-
H.	5 3/4 Jhr.	3.730	-
H.	5 1/4 Jhr.	1.440	-
K.	6 Jhr.	3.810	0.343
H.T.	6 Jhr.	0.783	-
R.H.	6 Jhr.	2.530	-
n		8	2
$\bar{x}$		2.010	0.193
$\bar{x} + s$		3.323	936.000
$\bar{x} - s$		1.215	0.000
p		>0.05	>0.05

Gruppe 4 (über 6 Jahre):			
M.C.	13 1/4 Jhr.	0.287	-
P.	6 3/4 Jhr.	1.770	0.051
W.	12 Jhr.	-	-
H.B.	10 Jhr.	-	0.260
B.T.	6 1/2 Jhr.	-	-
K.	8 Jhr.	0.694	0.046
W.	13 Jhr.	-	-
H.C.	6 3/4 Jhr.	6.800	-
L	12 Jhr.	6.800	-
n		5	3
$\bar{x}$		1.093	0.085
$\bar{x} + s$		4.730	552.000
$\bar{x} - s$		0.253	0.000

Konzentration der freien Gallensäuren unabhängig vom Alter:		
n	26	13
$\bar{x}$	0.981	0.131
$\bar{x} + s$	4.721	328.323
$\bar{x} - s$	0.204	0.000

Es waren keine Konzentrationsunterschiede der freien GallensäurenDC und CDC zwischen den Altersgruppen der gesunden Patienten zu erkennen.

Zur Prüfung der Altersabhängigkeit wurden die Gruppen 1,2 und 3 mit der Gruppe 4 verglichen.

Tabelle 6: Konzentration der freien Gallensäuren CDC und DC bei CF-Patienten verglichen mit den Werten gleichaltriger gastroenterologisch gesunder Patienten (µmol/l)

Pat.	Alter	CDC µmol/l	DC µmol/l
Gruppe 1 (0 - 12 Monate):			
K.A.	8 Mon.	0.757	-
n		1	0
Gruppe 2 (1 - 3 Jahre):			
G.L.	3 Jhr.	-	-
H.A.	3 Jhr.	0.663	-
n		1	0
Gruppe 3 (4 - 6 Jahre):			
S.G.	4 Jhr.	0.640	-
B.	5 Jhr.	2.580	-
M.H.	5 Jhr.	0.480	-
n		3	0
$\bar{x}$		0.926	-
$\bar{x} + s$		2.079	-
$\bar{x} - s$		0.412	-
p		$0.05 < p < 0.2$	-

Gruppe 4 (über 6 Jahre):			
S.B.	7 Jhr.	1.210	-
F.	7 1/2 Jhr.	0.701	0.016
S.J.	8 Jhr.	0.679	0.044
S.E.	9 Jhr.	-	0.138
B.B.	9 Jhr.	0.840	-
L.M.	10 Jhr.	0.072	-
E.G.	10 Jhr.	0.117	0.013
S.A.	11 Jhr.	0.198	0.106
S.D.	11 Jhr.	6.930	-
R.	13 Jhr.	1.300	-
S.H.	13 Jhr.	13.600	-
n		10	5
$\bar{x}$		0,794	0.042
$\bar{x} + s$		12.256	630.625
$\bar{x} - s$		0.051	0.000
p		> 0.05	>0,05
Konzentration der freien Gallensäuren unabhängig vom Alter:			
n		15	5
$\bar{x}$		0.806	0.042
$\bar{x} + s$		5.307	336.000
$\bar{x} - s$		0.122	0.000
p		> 0.05	>0.05

In der Altersgruppe 4 - 6 Jahre der CF-Patienten lag ein Trend zur Erhöhung der Konzentration der freien Gallensäure CDC vor.

Zwischen den CF-Patienten und der Kontrollgruppe (unabhängig vom Alter) wurden keine Konzentrationsunterschiede gefunden.

Tabelle 7: Konzentration der freien Gallensäuren bei Kurzdarm-Patienten verglichen mit den Werten gastroenterologisch gesunder Patienten gleichen Alters (µ mol/l)

Pat.Alter		CDC µmol/l	DC µmol/l
K.J.		0.744	0.328
G.T.		3.050	-
B.T.	3 Jhr.	14.800	1.640
W.B.	3 Jhr.	8.660	-
n		4	2
$\bar{x}$		4.129	0.733
$\bar{x} + s$		23.430	3.248
$\bar{x} - s$		0.728	0.166
p		< 0.05	>0.05

Die Konzentration der freien Gallensäuren CDC war bei Kurzdarm-Patienten signifikant erhöht gegenüber dem Normalkollektiv.

Tabelle 8: Konzentrationen der freien Gallensäuren CDC und DC bei Patienten mit Gallengangsatresie verglichen mit den Werten gastroenterologisch gesunder Patienten (µmol/l)

Pat.	Alter	CDC µmol/l	DC µmol/l
K.	1 1/4 Jhr.	0.377	0.297
G.	2 Jhr.	1.290	-
K.M.	2 Jhr.	0.282	-
n		3	1
$\bar{x}$		0.516	-
$\bar{x} + s$		0.989	-
$\bar{x} - s$		0.269	-
p		> 0.05	-

Die Konzentrationen der freien Gallensäuren zeigten bei Patienten mit Gallengangsatresie keine Unterschiede im Vergleich zur Kontrollgruppe.

4.3. Konzentration der gekoppelten Gallensäuren CDC und DC

Tabelle 9: Konzentration der gekoppelten Gallensäuren CDC und DC bei gesunden Patienten (µmol/l)

Pat.Alter	gek-CDC µmol/l	gek-DC µmol/l
Gruppe 1 (0 - 12 Monate):		
B. 3 Mon.	12.700	-
H.D. 10 Mon.	2.760	-
C. 12 Mon.	11.160	0.221
R. 2 Mon.	14.430	-
O. 10 1/2 Mon.	9.000	-
B.K.O. 6 Mon.	12.170	0.090
P. 8 Mon.	2.430	-
E.J. 1 Mon.	2.200	0.206
V.F. 5 Mon.	9.500	0.126
n	9	4
$\bar{x}$	6.807	0.151
$\bar{x} + s$	12.516	70.316
$\bar{x} - s$	3.702	0.000
p	> 0.05	> 0.05
Gruppe 2 (1 - 3 Jahre):		
B.I. 1 3/4 Jhr.	2.670	0.071
F.H. 3 Jhr.	3.580	-

E. 2 1/4 Jhr.	-	0.486
W. 1 1/2 Jhr.	4.630	0.696
B. 1 1/2 Jhr.	-	0.460
SCh.S. 3 Jhr.	3.410	0.003
n	4	5
$\bar{x}$	3.504	0.127
$\bar{x} + s$	10.507	65.301
$\bar{x} - s$	1.169	0.000
p	> 0.05	>0.05

Gruppe 3 (4 - 6 Jahre):

Sch.M. 6 Jhr.	0.670	-
P. 4 1/2 Jhr.	5.510	0.304
B.R. 4 Jhr.	6.530	0.141
F.M. 4 1/2 Jhr.	6.560	-
T.O. 5 Jhr.	1.530	0.714
H. 5 3/4 Jhr.	-	0.056
H. 5 1/4 Jhr.	0.278	-
K. 6 Jhr.	0.152	-
H.T. 6 Jhr.	0.307	-
R.H. 6 Jhr.	-	1.040
n	8	5
$\bar{x}$	1.154	0.282
$\bar{x} + s$	12.654	8.611
$\bar{x} - s$	0.105	0.009
p	> 0.05	>0.05

Gruppe 4 (über 6 Jahre):		
M.C. 13 1/4 Jhr.	5.440	1.790
P. 6 3/4 Jhr.	0.390	-
W. 12 Jhr.	6.760	-
H.B. 10 Jhr.	17.100	0.028
B.T. 6 1/2 Jhr.	4.100	0.363
K. 8 Jhr.	4.560	0.071
W. 13 Jhr.	5.800	-
H.C. 6 3/4 Jhr.	1.330	0.540
L. 12 Jhr.	-	0.495
n	8	6
$\bar{x}$	3.703	0.265
$\bar{x} + s$	17.655	7.508
$\bar{x} - s$	0.776	0.009

Konzentration der gekoppelten Gallensäuren CDC und DC unabhängig vom Alter:

n	29	20
$\bar{x}$	3.219	0.200
$\bar{x} + s$	20.227	11.508
$\bar{x} - s$	0.512	0.003

Die Konzentrationen der gekoppelten Gallensäuren CDC und DC zeigten bei den gesunden Patienten keine Unterschiede zwischen den Altersgruppen.
Zur Prüfung der Altersabhängigkeit wurden die Gruppen 1, 2 und 3 mit der Gruppe 4 verglichen.

Tabelle 10: Konzentration der gekoppelten Gallensäuren CDC und DC bei CF-Patienten verglichen mit den Werten gleichaltriger gastroenterologisch gesunder Patienten (µmol/l)

Pat.Alter		gek-CDC µmol/l	gek-DC µmol/l
Gruppe 1 (0 - 12 Monate):			
K.A.	8 Mon.	16.340	0.120
Gruppe 2 (1 - 3 Jahre):			
G.L.	3 Jhr.	5.600	0.426
H.A.	3 Jhr.	4.040	-
n		2	1
$\bar{x}$		4.759	-
$\bar{x} + s$		5.013	-
$\bar{x} - s$		4.518	-
p		>0.05	-
Gruppe 3 (4 - 6 Jahre):			
S.G.	4 Jhr.	7.290	0.900
B.	5 Jhr.	1.520	0.553
M.H.	5 Jhr.	8.820	0.196
n		3	3
$\bar{x}$		4.609	0.460
$\bar{x} + s$		11.681	0.844
$\bar{x} - s$		1.818	0.251
p		0.05<p<0.2	p>0.05

Gruppe 4(über 6 Jahre):		
S.B. 7 Jhr.	2.350	0.530
F. 7 1/2 Jhr.	4.690	0.520
S.J. 8 Jhr.	4.950	0.225
S.E. 9 Jhr.	4.160	-
B.B. 9 Jhr.	3.720	-
L.M. 10 Jhr.	3.420	0.239
E.G. 10 Jhr.	13.080	0.543
S.A. 11 Jhr.	7.630	-
S.D. 11 Jhr.	-	0.376
R. 13 Jhr.	8.360	-
S.H. 13 Jhr.	-	1.690
n	9	7
$\bar{x}$	5.119	0.470
$\bar{x} + s$	13.118	1.083
$\bar{x} - s$	1.998	0.204
p	>0.05	>0.05
Konzentration der gekoppelten Gallensäuren		
CDC und DC unabhängig vom Alter:		
n	15	12
$\bar{x}$	5.360	0.414
$\bar{x} + s$	11.846	0.983
$\bar{x} - s$	0.425	0.175
p	$\nearrow 0.05$	$\nearrow 0.05$

In der Altersgruppe 4 - 6 Jahre der CF-Patienten lag ein Trend zur Erhöhung der gek-CDC-Konzentration vor.

Es fanden sich keine Konzentrationsunterschiede der gekoppelten Gallensäuren zwischen CF-Patienten und der Kontrollgruppe ohne Altersgruppeneinteilung.

Tabelle 11: Konzentration der gekoppelten Gallensäuren CDC und DC bei Kurzdarm-Patienten verglichen mit den Werten gastroenterologisch gesunder Patienten.

Pat.	Alter	gek-CDC µmol/l	gek-DC µmol/
K.J.		8.080	0.255
G.T.		3.680	-
B.T.	3 Jhr.	-	-
W.B.	3 Jhr.	2.570	0.305
n		3	2
$\bar{x}$		4.242	0.279
$\bar{x} + s$		16.979	7.374
$\bar{x} - s$		1.060	0.011
p		>0.05	>0.05

Bei Kurzdarm-Patienten zeigten sich keine Konzentrationsunterschiede der gekoppelten Gallensäuren CDC und DC im Vergleich zum Normalkollektiv.

Tabelle 12: Konzentration der gekoppelten Gallensäuren CDC und DC bei Patienten mit Gallengangsatresie verglichen mit den Werten gastroenterologisch gesunder Patienten (µmol/l)

Pat. Alter	gek-CDC µmol/l	gek-DC µmol/l
K. 1 1/4 Jhr.	8.320	0.009
G. 2 Jhr.	7.010	-
K.M. 2 Jhr.	11.850	-
n	3	1
$\bar{x}$	8.837	-
$\bar{x} + s$	9.488	-
$\bar{x} - s$	8.232	-
p	>0.05	-

Die Konzentrationen der gekoppelten Gallensäuren CDC und DC zeigten keine Unterschiede zum Normalkollektiv.

4.4. Konzentration der gekoppelten Lithocholsäure

Tabelle 13: Konzentration der gekoppelten Lithocholsäure bei gesunden Patienten (µmol/l)

Pat. Alter	TLC µmol/l	GLC µmol/l	TLC/GLC µmol/l
Gruppe 1 (0 - 12 Monate):			
B. 3 Mon.	0.008	0.003	2.667
H.D. 10 Mon.	0.011	0.003	3.667
C. 12 Mon.	0.008	0.001	8.000
R. 2 Mon.	0.003	0.002	1.500
O. 10 1/2 Mon.	0.007	0.005	1.400
B., KO. 6 Mon.	0.013	0.008	1.625
P. 8 Mon.	0.003	0.005	0.600
E.J. 1 Mon.	0.023	0.007	3.286
V.F. 5 Mon.	0.018	0.003	6.000
n	9	9	9
$\bar{x}$	0.009	0.003	2.447
$\bar{x} + s$	0.014	0.005	4.665
p	>0.05	>0.05	<0.05
Gruppe 2 (1 - 3 Jahre):			
B.I. 1 3/4 Jhr.	0.003	-	-
F.H. 3 Jhr.	-	-	-
E. 2 1/4 Jhr.	-	0.021	-
W. 2 1/2 Jhr.	0.060	0.001	60.000

B. 1 1/2 Jhr.	0.002	0.009	0.222
Sch., S. 3 Jhr.	0.002	0.003	0.667
n	4	4	3
$\bar{x}$	0.005	0.005	2.071
$\bar{x} + s$	963.000	367.000	363.578
p	>0.05	>0.05	>0.05

Gruppe 3 (4 - 6 Jahre):

Sch.M. 6 Jhr.	-	-	-
P. 4 1/2 Jhr.	0.001	0.002	0.500
B.R. 4 Jhr.	0.001	0.001	1.000
F.M. 4 1/2 Jhr.	0.014	-	-
T.O. 5 Jhr.	0.06	0.003	2.000
H. 5 3/4 Jhr.	-	-	-
H. 5 1/4 Jhr.	0.05	0.002	2.500
K. 6 Jhr.	-	0.006	-
H.T. 6 Jhr.	-	0.145	-
R.H. 6 Jhr.	0.003	0.012	0.250
n	6	7	5
$\bar{x}$	0.003	0.005	0.889
$\bar{x} + s$	40.000	831.875	3.093
$\bar{x} - s$	0.000	0.000	0.255
p	>0.05	>0.05	>0.05

Gruppe 4 (über 6 Jahre):			
M.C. 13 1/ 4 Jhr.	0.015	-	-
P. 6 3/4 Jhr.	0.003	0.011	0.273
W. 12 Jhr.	-	-	-
H.B. 10 Jhr.	0.008	0.021	0.381
K. 8 Jhr.	-	-	-
W. 13 Jhr.	-	-	-
H.C. 6 3/4 Jhr.	0.009	-	-
L. 12 Jhr.	0.004	0.022	0.182
n	5	3	3
$\bar{x}$	0.007	0.017	0.267
$\bar{x} + s$	336.000	999.999	57.685
$\bar{x} - s$	0.000	0.000	0.001

Konzentration der gekoppelten Lithocholsäure unabhängig vom Alter:			
n	24	23	19
$\bar{x}$	0.006	0.005	1.357
$\bar{x} + s$	519.291	136.855	12.807
$\bar{x} - s$	0.000	0.000	0.144

Die TLC/GLC-Quotienten der Altersgruppe 1 (0-12 Mon.) waren zugunsten der Taurokonjugate signifikant erhöht gegenüber den TLC/GLC-Quotienten der Altersgruppe 4 (älter als 6 Jahre).

Zur Prüfung der Altersabhängigkeit wurden die Gruppen 1, 2 und 3 mit der Gruppe 4 verglichen.

Tabelle 14: Konzentration der gekoppelten Lithocholsäure bei CF-Patienten verglichen mit den Werten gleichaltriger gastroenterologisch gesunder Patienten (µmol/l)

Pat. Alter		TLC µmol/l	GLC µmol/l	TLC/GLC
Gruppe 1 (0 - 12 Monate):				
K.A.	8 Mon.	0.008	0.002	4.000
n		1	1	1
Gruppe 2 (1 - 3 Jahre):				
G.L.	3 Jhr.	0.001	-	-
H.A.	3 Jhr.	0.006	0.005	1.200
n		2	1	1
$\bar{x}$		0.002	-	-
$\bar{x} + s$		0.012	-	-
$\bar{x} - s$		0.000	-	-
p		>0.05	-	-
Gruppe 3 (4 - 6 Jahre):				
S.G.	4 Jhr.	0.002	-	-
B.	5 Jhr.	-	0.007	-
M.H.	5 Jhr.	-	0.002	-
n		1	2	0
$\bar{x}$		-	0.004	-
$\bar{x} + s$		-	896.000	-
$\bar{x} - s$		-	0.000	-
p		-	>0.05	-

Gruppe 4 (über 6 Jahre):				
S.B.	7 Jhr.	0.002	-	-
F.	7 1/2 Jhr.	0.001	0.015	0.067
S.J.	8 Jhr.	-	0.003	-
S.E.	9 Jhr.	0.001	-	-
B.P.	9 Jhr.	0.012	0.018	0.667
L.M.	10 Jhr.	-	-	-
E G.	10 Jhr.	0.021	0.11	1.909
S.A.	11 Jhr.	-	0.006	-
S.D.	11 Jhr.	0.012	0.009	1.333
R.	13 Jhr.	0.003	0.004	0.750
S.H.	13 Jhr.	0.011	-	-
n		8	7	5
$\bar{x}$		0.005	0.008	0.611
$\bar{x} + s$		24.090	357.562	4.860
$\bar{x} - s$		0.000	0.000	0.077
p		> 0.05	> 0.05	> 0.05

Konzentration der gekoppelten Lithocholsäure unabhängig vom Alter:			
n	12	11	7
$\bar{x}$	0.004	0.006	0.880
$\bar{x} + s$	821.762	418.413	4.697
$\bar{x} - s$	0.000	0.000	0.165
p	> 0.05	> 0.05	> 0.05

Es waren keine Konzentrationsunterschiede der gekoppelten Lithocholsäure bei CF-Patienten im Vergleich zum Normalkollektiv zu erkennen.

Auch der TLC/GLC-Qotient zeigte keine Abweichung zu dem der gesunden Patienten.

Tabelle 15: Konzentration der gekoppelten Lithocholsäure bei Kurzdarm-Patienten verglichen mit den Werten gastroenterologisch gesunder Patienten (µmol/l)

Pat.	Alter	TLC µmol/l	GLC µmol/l	TLC/GLC
K.J.		0.105	0.009	11.667
G.T.		-	-	-
B.T.	3 Jhr.	0.003	0.051	0.059
W.B.	3 Jhr.	0.001	0.007	0.143
n		3	3	3
$\bar{x}$		0.007	0.015	0.462
$\bar{x} + s$		996.312	343.779	889.372
$\bar{x} - s$		0.000	0.000	0.000
p		>0.05	>0.05	>0.05

Bei Kurzdarm-Patienten waren ebenso wie bei CF-Patienten keine Konzentrationsunterschiede der gekoppelten Lithocholsäure im Vergleich zum Normalkollektiv zu verzeichnen.

Tabelle 16: Konzentration der gekoppelten Lithocholsäure bei Patienten mit Gallengangsatresie verglichen mit den Werten gastroenterologisch gesunder Patienten (µmol/l)

Pat. Alter	TLC µmol/l	GLC µmol/l	TLC/GLC
K. 1 1/4 Jhr.	0.002	0.001	2.000
G. 2 Jhr.	-	-	-
K.M. 2 Jhr.	-	-	-
n	1	1	1
$\bar{x}$	0.002	0.001	2.000
$\bar{x} + s$	0.002	0.001	2.000
$\bar{x} - s$	0.002	0.001	2.000
p	>0.05	>0.05	>0.05

Bei zwei der drei Patienten mit Gallengangsatresie fehlen Meßwerte der TLC- und GLC-Konzentrationen.
Im analysierten Fall waren keine Konzentrationsunterschiede der gekoppelten Lithocholsäure im Vergleich zu gesunden Patienten zu erkennen.

Tabelle 17: Veränderungen der Gallensäuremuster bei kranken Kindern verglichen mit der gesunden Kontrollgruppe.

Art der Erkrankung	C	CDC	DC
CF-Patienten im Alter zwischen 4 und 6 Jahren	Keine Veränderung gegenüber der gesunden Kontrollgruppe	Trend zur Erhöhung der Gesamt-CDC-, freien CDC- und gek.CDC-Konzentration	Keine freie DC im Alter von 0 - 6 Jahren nachweisbar
Patienten nach ausgedehnten Dünndarmresektionen (Kurzdarm)	Keine Veränderung gegenüber der gesunden Kontrollgruppe	Signifikante Erhöhung der freien CDC-Konzentration und ein Trend zur Erhöhung der Gesamt-CDC-Konzentration	Keine Veränderung gegenüber der gesunden Kontrollgruppe
Patienten mit Gallengangsatresie	Trend zur Erhöhung der Gesamt-C-Konzentration	Trend zur Erhöhung der Gesamt-CDC-Konzentration	Keine Veränderung gegenüber der gesunden Kontrollgruppe

Tabelle 17 beinhaltet die Veränderung der Gallensäurenmuster

der kranken Kinder verglichen mit denen der gesunden Kinder.

Wie zu erkennen, betrifft diese Veränderung sowohl bei CF-Patienten als auch Patienten mit Kurzdarm vorwiegend die Chenodesoxycholsäure.

5. DISKUSSION

Sandberg et al. haben gezeigt, daß eine Erhöhung der Gallensäuren im Serum ein empfindlicher Hinweis auf eine Störung des hepatobiliären Systems ist (30).
Frosch und Wagener beschrieben, daß sowohl bei der akuten als auch bei der chronischen Hepatitis eine Erhöhung des Gallensäurenspiegels im Serum weiterbestehen kann, selbst wenn sich die Bilirubin- und Transaminasenwerte wieder normalisiert haben (11).
Diese persistierende Erhöhung der Gallensäurenkonzentration entspricht offenbar einem nicht ausgeheilten Leberschaden.

Als ein Untersuchungsergebnis der hier vorliegenden Arbeit fand sich in der Altersgruppe von 4 - 6 Jahren ein Trend zur Erhöhung der Gesamt-CDC-Konzentration nach der Hydrolyse im Vergleich zu gleichaltrigen gesunden Probanden.
Weiterhin bestand bei oben erwähnten CF-Patienten eine Tendenz zur Erhöhung der gekoppelten CDC-Konzentration und der freien CDC-Konzentration.
Die übrigen Altersgruppen (1 - 3 Jahre und >6 Jahre) zeigten keine Unterschiede zur gesunden Kontrollgruppe.
In der Literatur fehlen weitgehend Angaben über die Altersabhängigkeit der Gallensäurenkonzentration im Serum.
Davidson et al. beschrieben eine Erhöhung der Cholsäurekonzentration bei CF-Patienten mit Steatorrhoe; sie wendeten bei ihren Untersuchungen ein anderes Verfahren an (Immunoassay) (8).

Zusätzlich unterschieden sie zwischen prä- und postprandialer Gallensäurenkonzentration, wobei sich der prä-prandiale Parameter als der empfindlichere erwies. Sie empfahlen diesen Test zur Früherkennung einer Leberfunktionsstörung. Dagegen soll nach Barnes et al. und Kaplowitz et al. der postprandiale Wert (2 Stunden p.p.) empfindlicher sein als der Nüchternwert (4, 17). Pennington schließlich erkannte beide Werte als gleichwertig an (25).

In der vorliegenden Arbeit wurde diese Differenzierung deshalb auch nicht berücksichtigt.
Eklund et al. bestätigten die größere Empfindlichkeit der Bestimmung der Gallensäuren im Serum gegenüber der im Urin. Sie fanden keinen Unterschied zwischen der Gallensäurenkonzentration im Urin bei CF-Patienten und gesunden Probanden (9). Auch in der vorliegenden Arbeit werden Gallensäurenkonzentrationen im Serum bestimmt.

Der einzige Säugling aus der CF-Patientengruppe zeigte eine stark erhöhte Gesamtcholsäurekonzentration von 11.43 µmol/l im Vergleich zum Durchschnittswert von 2,22 $\pm$ 1.41 µmol/l bei der altersentsprechenden Kontrollgruppe. Die Gesamt-CDC-Konzentration war mit 17.1 µmol/l ebenfalls stark erhöht. Der Vergleichswert der entsprechenden gesunden Altersgruppe betrug 7.54 $\pm$ 4.58 µmol/l.
Barbara et al. beschrieben erhöhte Cholsäure- und CDC-Konzentrationen bei Säuglingen (3).
Wahrscheinlich sind diese durch häufigere Mahlzeiten mit kontinuierlicher Stimulation des enterohepatischen Kreislaufs

zu erklären. Es ist anzunehmen, daß ein Säugling, der an CF erkrankt ist, eine starke Erhöhung der C- und CDC-Konzentrationen im Serum, weit über die für diese Altersgruppe spezifisch erhöhten Gallensäurenkonzentrationen hinaus, aufweist.

In den Altersgruppen 0 - 12 Monate, 1 - 3 Jahre und 4 - 6 Jahre war bei CF-Patienten im Gegensatz zur Kontrollgruppe keine DC nachweisbar.
Sandberg et al. berichteten ebenfalls über ganz geringe DC-Konzentrationen bei diesen Kranken aufgrund großer enteraler Verluste (30).
Nicht nachweisbare oder sehr geringe DC-Konzentrationen im Serum bei Kindern unter 6 Jahren könnten also als Parameter zur Früherkennung einer CF benutzt werden.

In der Literatur fand sich für die Werte der Gallensäurenkonzentrationen eine große Schwankungsbreite.
Gillmore et al. gaben als Normalwerte 1,8 - 12.3 µmol/l an (13). Nach Murphy und Barnes lag der Normbereich zwischen 10 und 15 µmol/l (4). Lloyd-Still et al. fanden sehr niedrige Werte von 0.01 - 0.61 µmol/l (19).
Die Werte dieser Arbeit lagen etwas niedriger als die von Gillmore, aber deutlich höher als die von Lloyd-Still beschriebenen. Bei der Gesamtcholsäurekonzentration schwankten sie zum Beispiel zwischen 0.7 - 5.3 µmol/l.

Der Quotient C/CDC lag bei CF-Patienten unter 1. Ein signifikanter Unterschied zu gesunden Kindern war nicht zu beob-

achten. Lloyd-Still et al. gaben C/CDC-Quotienten von 1.10 $\pm$ 1.33 für CF-Patienten an (19).

Dagegen zeigten die TLC/GLC-Quotienten bei gesunden Kindern in der Gruppe 4 (älter als 6 Jahre) eine signifikante Verschiebung zugunsten der Glyko-Konjugate verglichen mit den Kindern in der Gruppe 1 (0 - 12 Monate).

Die gleiche Beobachtung machten auch Lloyd-Still et al. (19). Sie berichteten über einen Anstieg der Glyko-Konjugate ab 3 - 4 Monaten nach der Geburt.

Es ist noch ungeklärt, warum es in der frühen Lebensphase zu einem schnellen Absinken des Taurinspiegels im Serum kommt (23). Vielleicht ist die diaplazentare Versorgung des Foeten mit dieser Aminosäure besser als die des Kindes nach der Geburt mit der Nahrung.

Beim Erwachsenen ist die Resorption von Taurin sehr gering, so daß dem Stoffwechsel nur geringe Mengen zur Verfügung stehen.

Weiterhin zeigte die vorliegende Arbeit eine Verschiebung der TLC/GLC-Quotienten bei CF-Patienten zugunsten der Glykokonjugate; sie lagen unter 1. Dieser Quotient betrug bei der gesunden Kontrollgruppe 1.35.

Die Erhöhung der Glyko-Konjugate bei CF-Patienten wurde auch von Roy und Weber beobachtet (28). Die zwei Jahre später von Roy et al. durchgeführte Untersuchung der Gallenflüssigkeit von CF-Patienten hat ebenfalls einen erhöhten Glycin-Taurin-Quotienten ergeben. Dieser entsteht wahrscheinlich aufgrund großer Gallensäurenverluste über den Stuhl. Dadurch würde eine relative Nichtverfügbarkeit von Taurin für die Konjugation entstehen (29).

Viele Autoren beschrieben übereinstimmend die hohen Verluste an Gallensäuren über den Stuhl sowohl bei CF-Patienten mit Pankreasinsuffizienz als auch bei verschiedenen Erkrankungen des hepatobiliären Systems, die mit Maldigestions- und Malabsorptionssyndromen einhergehen (19). Ob ein Zusammenhang zwischen der erhöhten Gallensäurenkonzentration im Serum und dem hohen enteralen Verlust besteht, ist noch nicht geklärt. Wahrscheinlich existiert ein Feedback-Mechanismus innerhalb des enterohepatischen Kreislaufs, wobei infolge mangelnder Resorption aus dem Intestinaltrakt eine stark erhöhte Neusynthese der Gallensäuren in der Leber resultiert.

Bei Patienten mit ausgedehnter Dünndarmresektion (n=4) und Gallengangsatresie (n=3) fanden sich folgende interessanten Ergebnisse:
Die Patienten mit Kurzdarm wiesen eine signifikante Erhöhung der freien CDC-Konzentration auf, außerdem einen Trend zur Erhöhung der Gesamt-CDC-Konzentration.
Niessen et al. fanden gleichfalls eine starke Erhöhung der CDC-Konzentration im Duodenalsaft beim gleichen Patientenkollektiv (21, 23).
Wahrscheinlich entstehen die erhöhten Werte der Chenodesoxycholsäure dadurch, daß diese passiv besser resorbiert wird als die Trihydroxysäuren. Die freien Gallensäuren sind am stärksten lipophil, da sie die höchsten pK-Werte haben und im neutralen oder leicht alkalischen Darmsaft kaum dissoziiert sind; somit können sie die aus Lipiden bestehende Zellmembran besser passieren.

Bei den Patienten mit Gallengangsatresie fiel eine Tendenz zur Erhöhung der Cholsäure- und CDC-Konzentrationen auf. Sie ist wahrscheinlich Folge eines Überangebots an primären Gallensäuren bei Verschluß der Gallengänge.

Wie bereits eingangs erwähnt, war es das Ziel dieser Arbeit zu überprüfen, ob die an der Universitäts-Kinderklinik Tübingen betreuten Mucoviscidose-Patienten eine Leberfunktionsstörung haben. Dabei boten sich die Gallensäuren als Parameter an, da sie nach Literaturberichten noch vor einem Anstieg konventioneller Leberwerte im Serum Veränderungen zeigen sollen.
Anhand der vorliegenden Untersuchungsergebnisse zeigte sich bei den CF-Patienten, insbesondere in der Altersgruppe 4 - 6 Jahre, ein Trend zur Erhöhung der Gesamt-CDC, gekoppelten CDC- und freien CDC-Konzentrationen. In Übereinstimmung mit der Literatur war dies ein früher Hinweis auf eine Störung des hepatobiliären Systems.
Charakteristisch waren außerdem eine starke Erhöhung der Gesamt-C- und Gesamt-CDC-Konzentration während der Säuglingszeit, sowie das Fehlen der freien DC in der Altersgruppe von 0- 6 Jahren.
Diese Parameter sind offenbar ein wichtiges Indiz zur Früherkennung einer Störung im hepatobiliären System von CF-Patienten.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Bei den Kindern mit CF in der Altersgruppe von 4 - 6 Jahren zeigte sich ein deutlicher Trend zur Erhöhung der Gesamt-CDC-, freien CDC- und gekoppelten CDC-Konzentrationen verglichen mit den Werten der gleichaltrigen gesunden Kontrollgruppe.
Freie DC konnte bei den CF-Patienten im Alter von 0 - 6 Jahren nicht nachgewiesen werden.
Der einzige Säugling unter den CF-Patienten zeigte eine sehr starke Erhöhung der Gesamt-C- und Gesamt-CDC-Konzentration verglichen mit gleichaltrigen gesunden Säuglingen.

Bei den Kindern mit Kurzdarm nach Dünndarmresektion war eine signifikante Erhöhung der Konzentration der freien Gallensäure CDC festzustellen, außerdem eine Tendenz zur Erhöhung der Gesamt-CDC-Konzentration.
Bei den Kindern mit Gallengangsatresie zeigte sich ein Trend zur Erhöhung der Gesamt-C- und Gesamt-CDC-Konzentration.
Der TLC/GLC-Quotient bei gesunden Patienten, die älter als 6 Jahre waren, verschob sich signifikant zugunsten der Glyko-Konjugate verglichen mit dem der gesunden Säuglinge.

7. ANHANG: Eichkurven der Gallensäuren

Allgemeine Formel: $\log y = a + b \log x$

(y = Integrale (Meßparameter);
a = log y für x = 1 ;
b = Steigung für log x = 10 ;
X = Gallensäurenkonzentration in µmol/l;
r = Korrelationskoeffizient)

Abb. 1 : Cholsäure

$a = 5.1399 \pm 0.0406$

$b = 0.9561 \pm 0.0203$

$r = 0.9892$

Abb. 2 : Chenodesoxycholsäure

$a = 4.9099 \pm 0.0326$

$b = 0.8952 \pm 0.0179$

$r = 0.9894$

Abb. 3 : Desoxycholsäure

$a = 5.5850 \pm 0.0741$

$b = 1.0169 \pm 0.0294$

$r = 0.9841$

Abb. 4 : Lithocholsäure

$a = 4.7022 \pm 0.0699$

$b = 0.8982 \pm 0.0269$

$r = 0.9820$

Abb. 5 : Hyodesoxycholsäure

$a = 5.0581 \pm 0.0548$

$b = 1.0199 \pm 0.0247$

$r = 0.9840$

Abb. 6 : Ursodesoxycholsäure

a = 5.1707 $\pm$ 0.0502

b = 1.0430 $\pm$ 0.0222

r = 0.9889

Abb. 7 : Glyko-Lithocholsäure

a = 4.7576 $\pm$ 0.0357

b = 0.8510 $\pm$ 0.0233

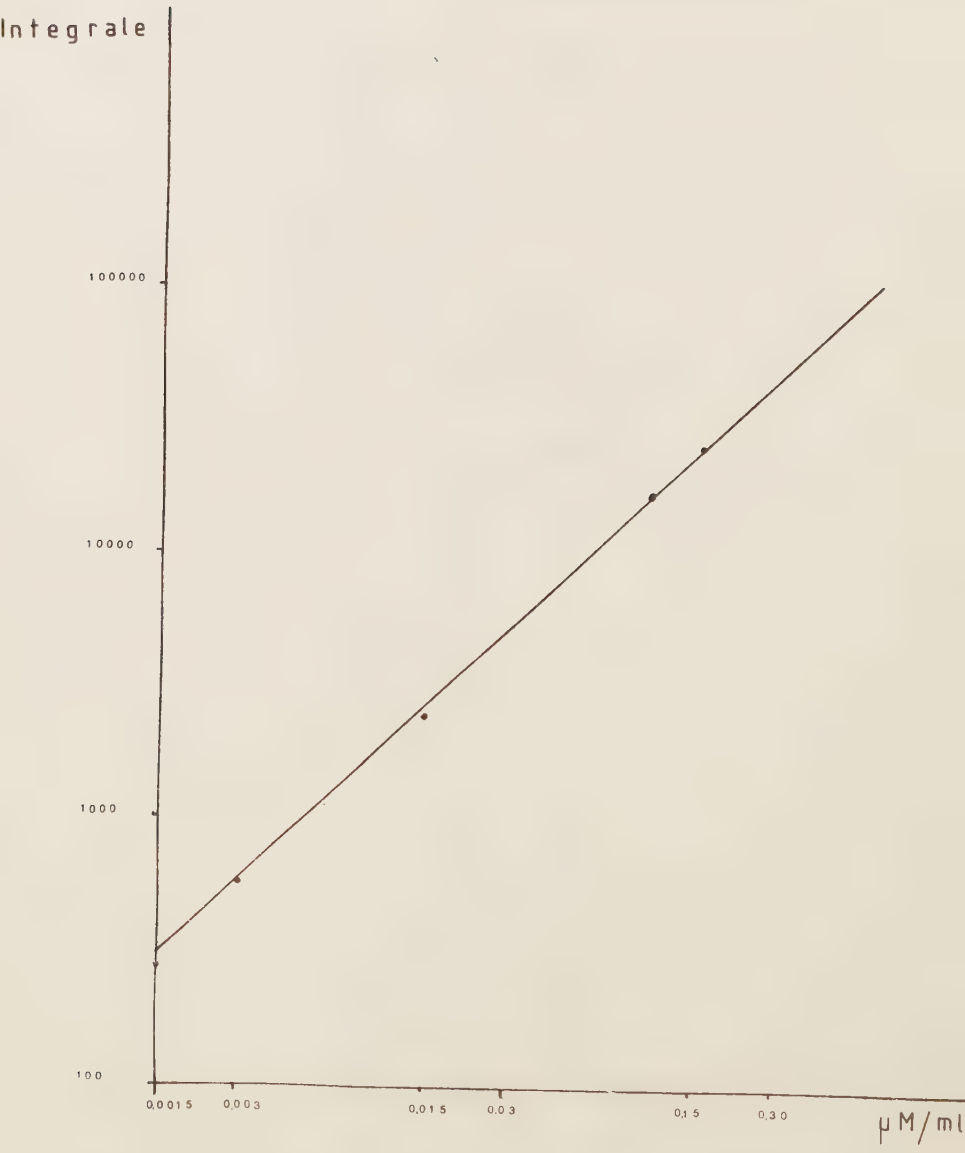
r = 0.9864

Abb. 8 : Tauro-Lithocholsäure

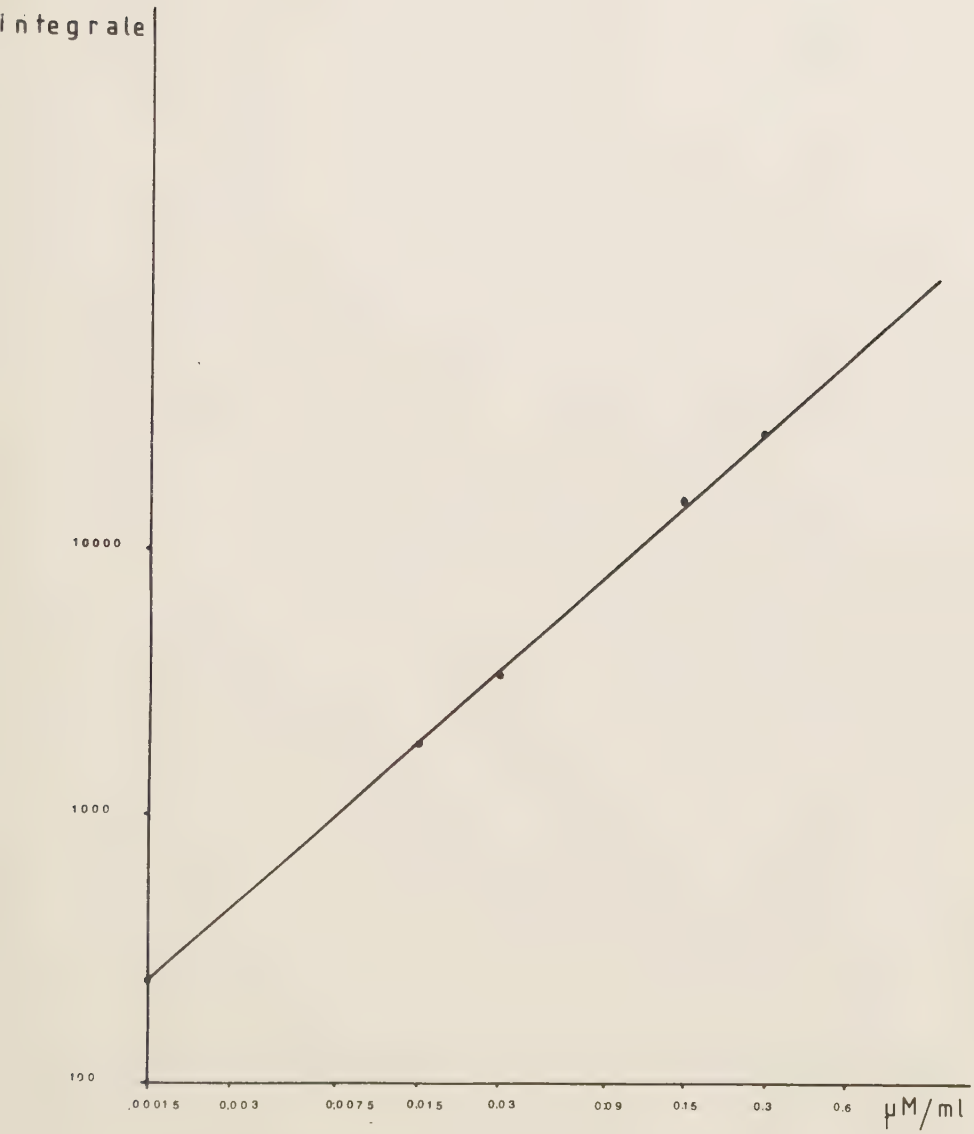
a = 4.8290 $\pm$ 0.0212

b = 0.7682 $\pm$ 0.0135

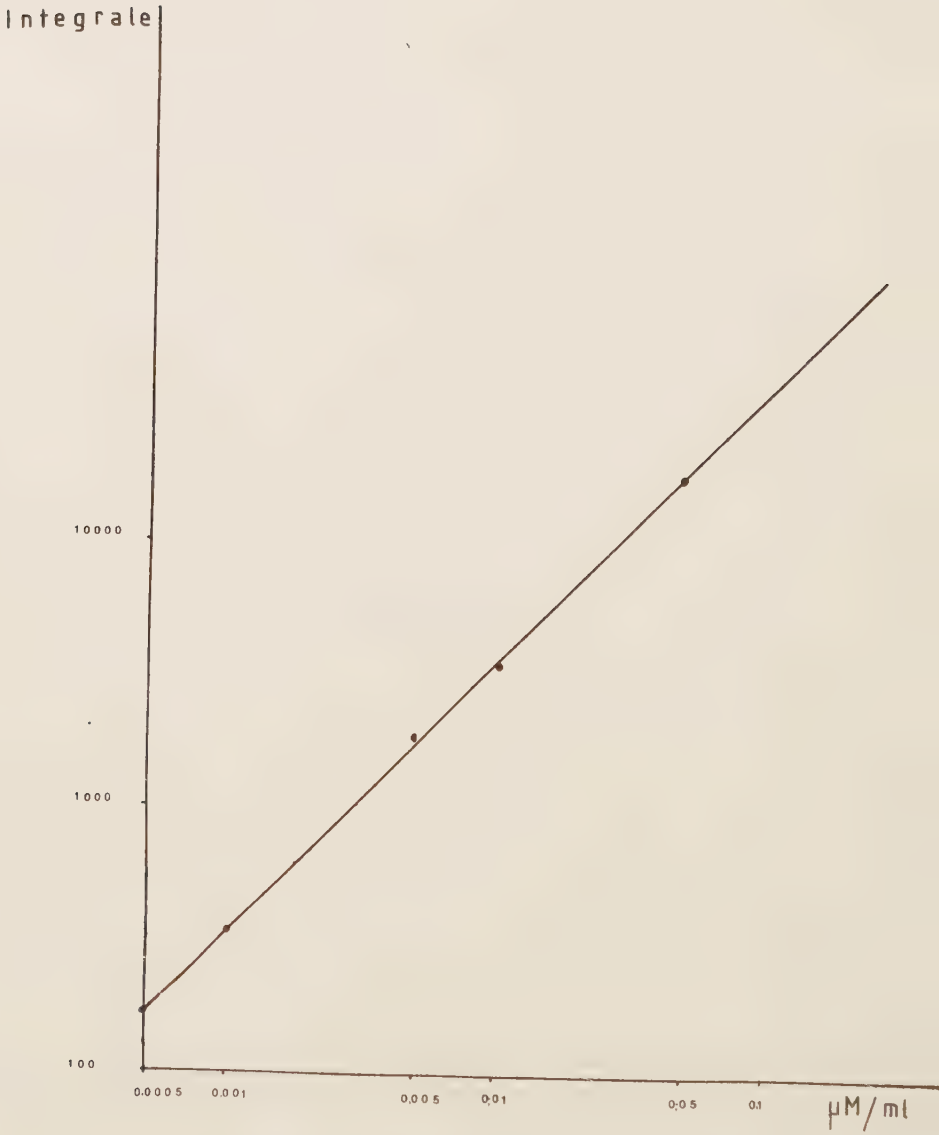
r = 0.9954


Integrale
100000
10000
1000
100
0,0015
0,003
0,015
0,03
0,15
0,30
µM/ml

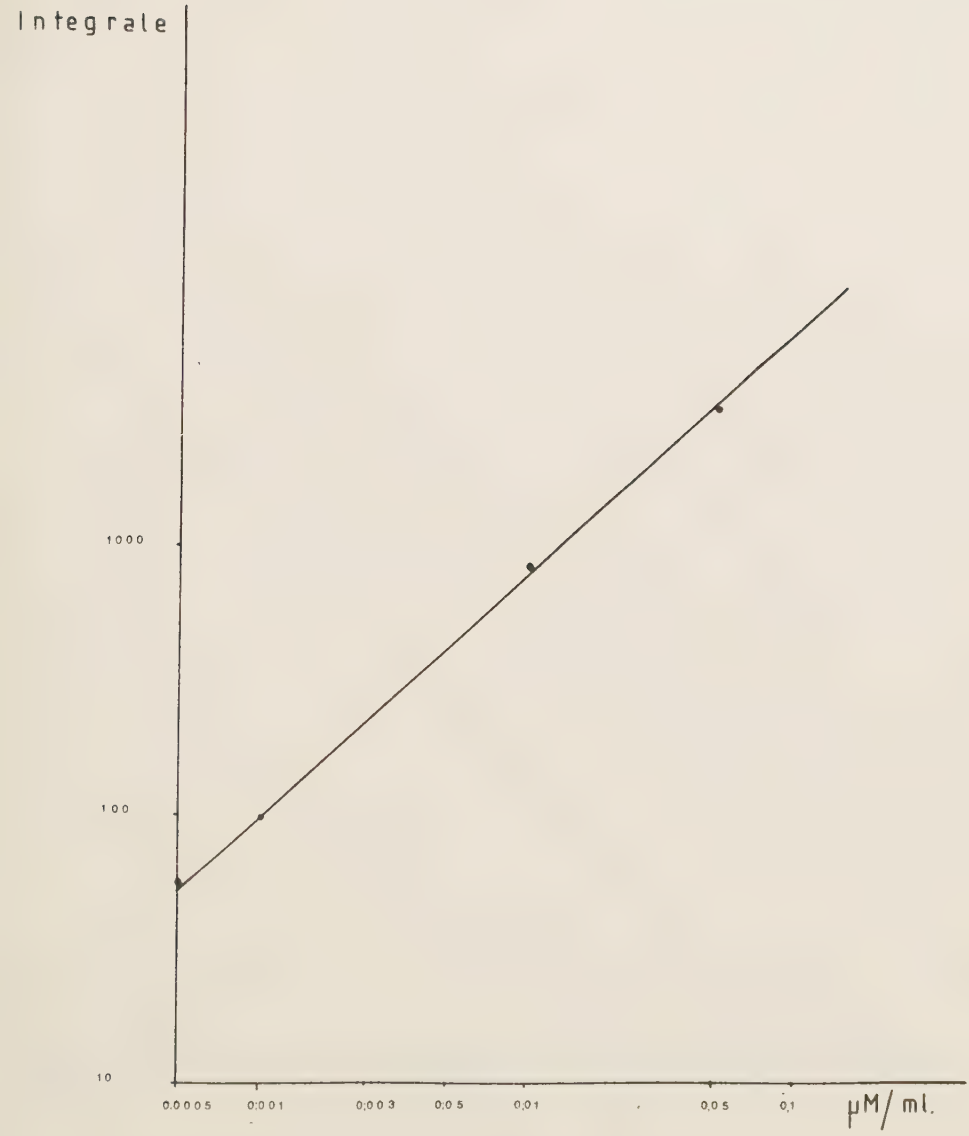
CHOLSÄURE



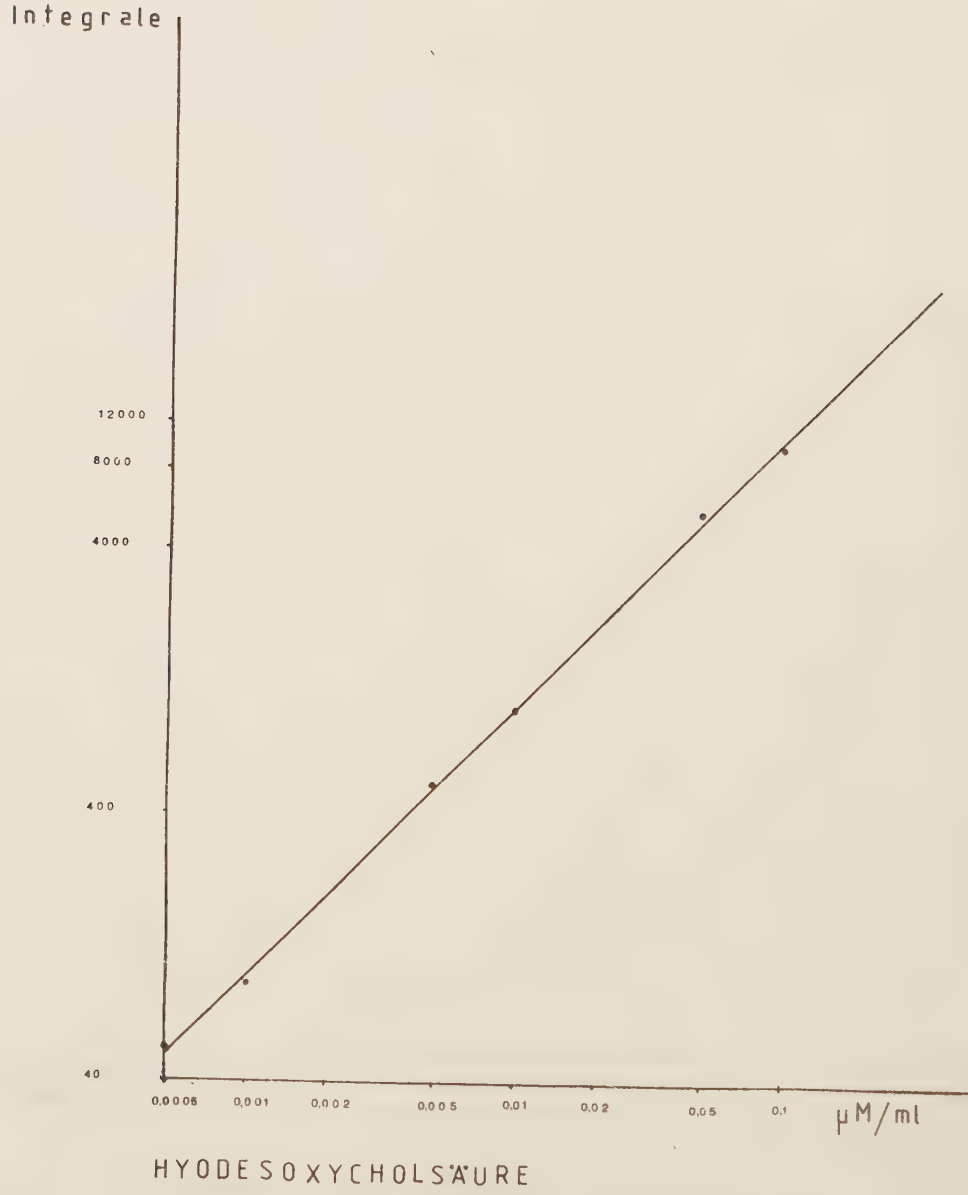
CHENODESOXYCHOLSÄURE



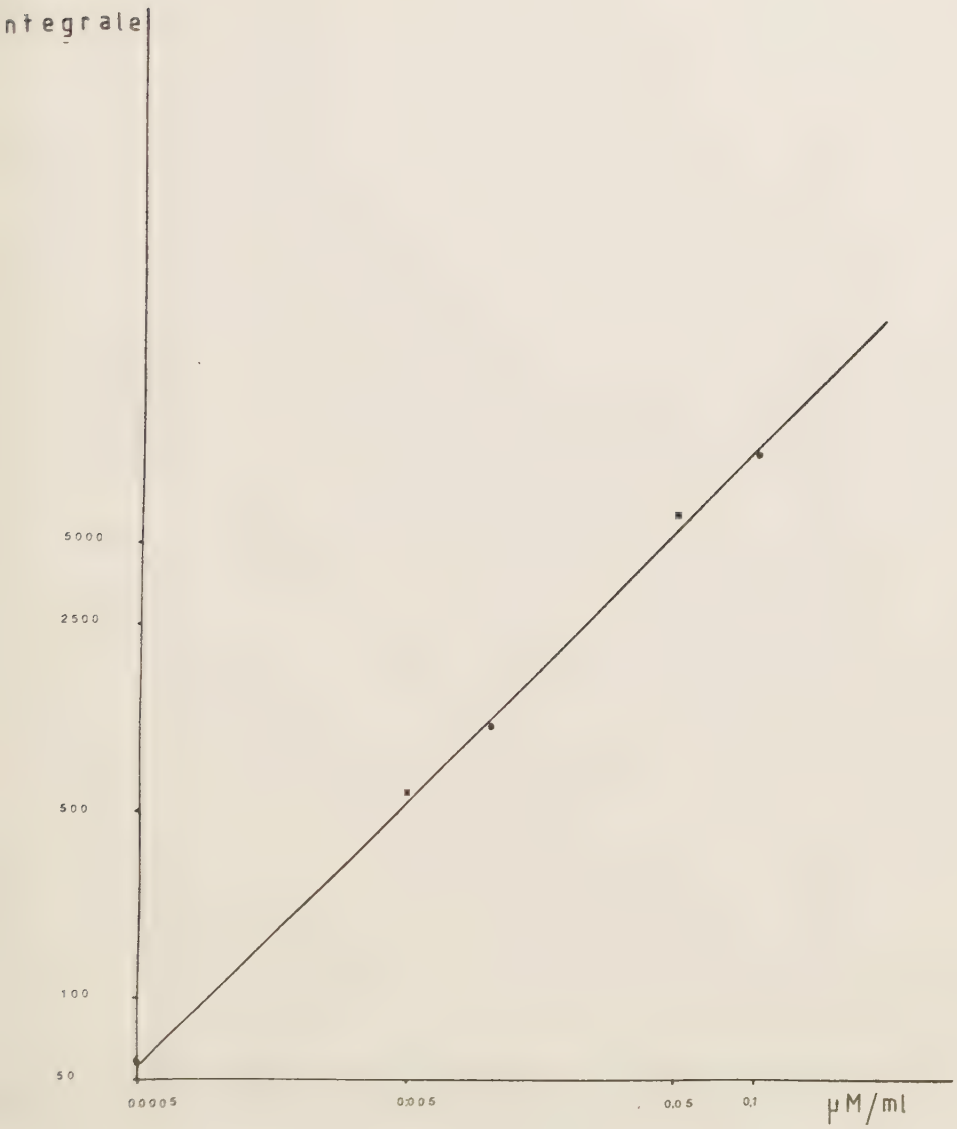
DESOXYCHOLSÄURE



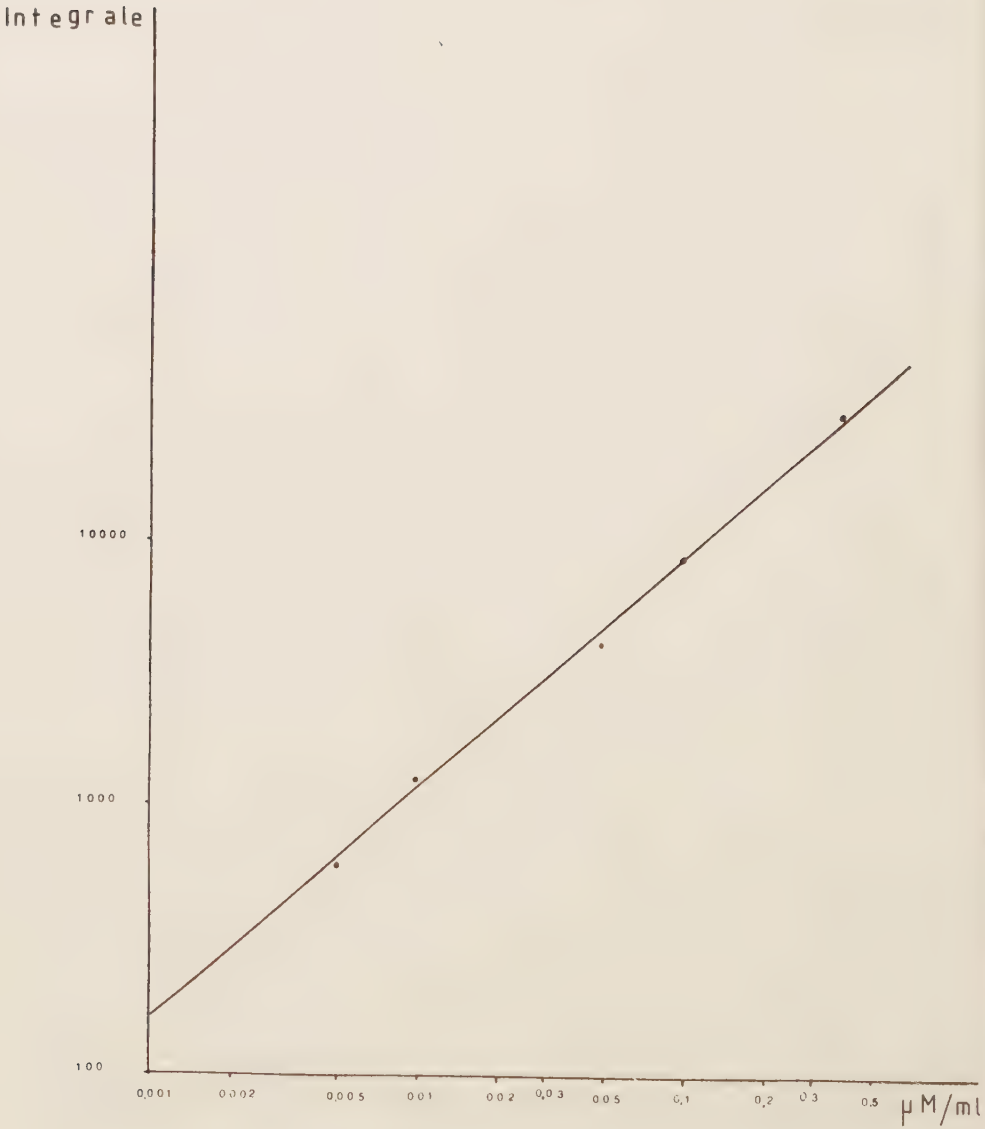
LITHOCHOLSÄURE



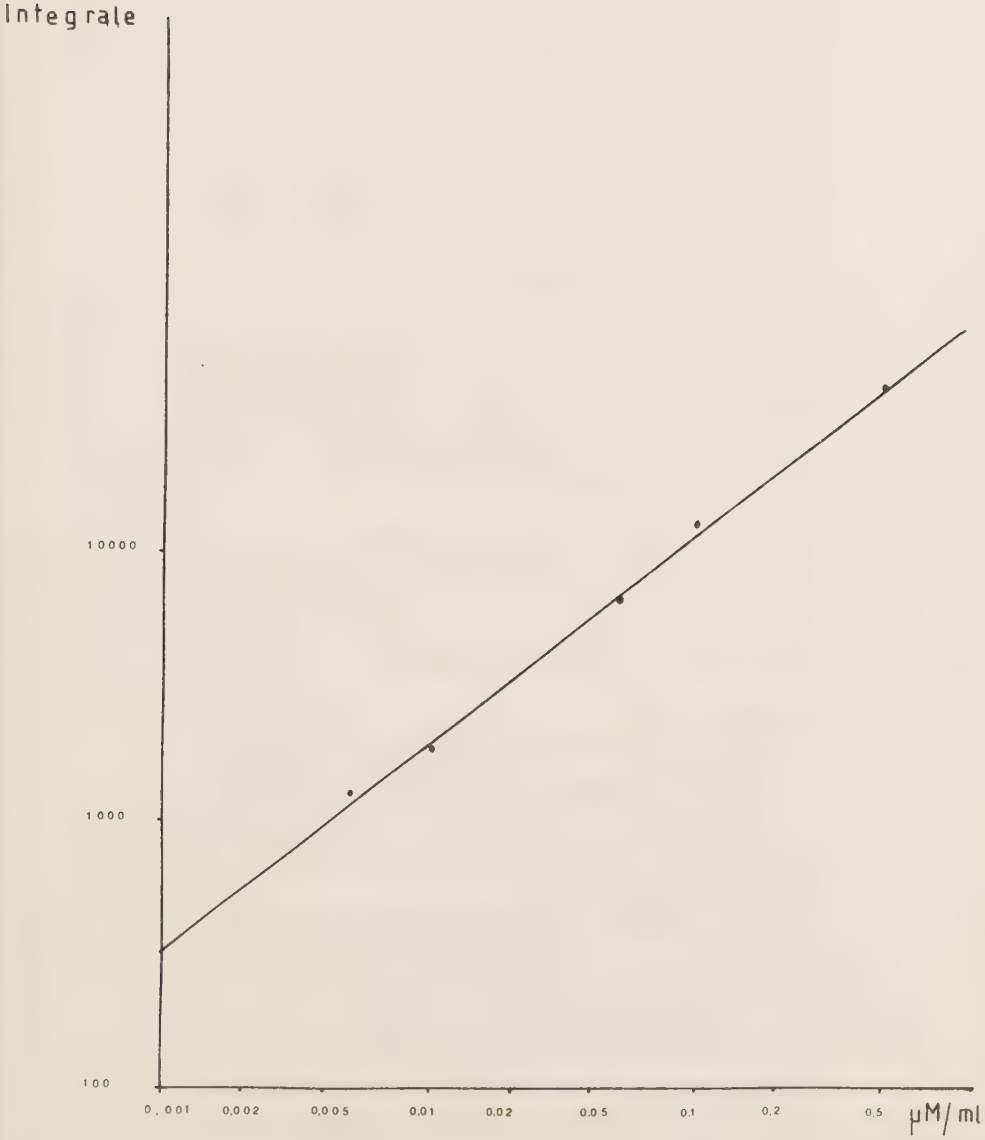
HYODESOXYCHOLSÄURE



URSODESOXYCHOLSÄURE



GLYKO-LITHOCHOLSÄURE



TAURO-LITHOCHOLSÄURE

LITERATURVERZEICHNIS

1. Ali, S.S.; Javitt, N.B.:
Quantitive estimation of bile salts in serum.
Can. J. Biochem. 48, 1054-1057 (1970)

2. Balistreri, W.F.; Suchy, F.J.; Heubi, J.E.:
Serum bile acid response to a test meal stimulus:
A sensitive test of ileal function.
J. Pediatr. 96, 582-589 (1980)

3. Barbara, L.; Lazzari, R.; Roda, A.; Aldini, R.;
Festi, D.; Sama, C.; Morselli, A.M.; Collina, A.;
Bazzoli, F.; Mazella, G.; Roda, E.:
Serum bile acid in Newborns and children.
Pediat.Res 14, 1222-1225 (1980)

4. Barnes, S.; Gallo, G.A.; Trasch, D.B.; Morris, J.S.:
Diagnostic value of serum bile acid estimation in
liver disease.
J.Clin.Pathol. 28, 506-509 (1975)

5. Bergemann, F.:
Ein einfaches Verfahren zur Isolierung freier und
konjugierter Gallensäuren im Serum.
Z.klin. Chemie und klin. Biochemie, 10 Jg. 29-32 (1972)

6. Brühl, W.; Schmid, E.:
Quantitative Bestimmung der nach Hydrolyse freige-
setzten konjugierten Gallensäuren auf Dünnschicht-
chromatogrammen mit Spektralfotofluorometrie.
Z. Gastroenterologie 10, 40-43 (1972)

7. Curtius, H.Ch.:
Semiquantitative, dünnschichtchromatographische Be-
stimmung der Gallensäuren im Serum, Duodenalsaft und
Stuhl.
Z.klin. Chemie, 4.Jg., 27-31 (1966)

8. Davidson, G.P.; Corey, M.; Morad-Hassel, F.; Sondheimer, J.M.; Crozier, D.; Forstner, G.G.: Immunoassay of serum conjugates of cholic acid in cystic fibrosis.
J. Clin.Pathol. 33, 390-394 (1980)

9. Eklund, A.; Norman, A.; Strandvik, B.: Excretion of bile acids in healthy children and children with cystic fibrosis.
Scand. J.clin.Lab.Invest. 40, 595-608 (1980)

10. Feher, T.; Papp., J.; Kazik, M.H.: Spectrofluorometric determination of individual bile acids in biological fluids: peripheral plasma.
Clin.Chem.Acta 44, 409-418 (1973)

11. Frosch, B.; Wagener, W.: Konjugierte Serumgallensäuren bei chronischen Lebererkrankungen und Cholestase.
Acta hepato-splenol. 4, 273-286 (1971)

12. Fuchs, G.: Mathematik für Mediziner und Biologen.
2. Auflage, 144-185 (1979)

13. Gilmore, I.T.; Thompson, F.P.H.: Kinetics of ^{14}C-Glycocholic acid clearance in normal man and in patients with liver disease.
GUT 19, 1110-1115 (1978)

14. Goodchild, M.C.; Murphy, G.M.; Howell, A.M.; Nutter, S.A.; Anderson, C.M.: Aspects of bile acid metabolism in cystic fibrosis.
Arch.Dis.Child. 50, 769-777 (1975)

15. Ilinov, P.; Kojtscheva, N.:
Sulfaminsäure als Verkohlungsreagens in der Dünnschichtchromatographie.
II. Mitteilung
Ein Versuch zur Trennung von freien Gallensäuren und Gallen säurenkonjugaten
Z.med.Labor-Diagn. 21, 220-224 (1980)

16. Jirsa, M.; Soldatova, H.:
A specific reaction for Chenodesoxycholic acid.
J.Chromatogr. 157, 449-450 (1978)

17. Kaplowitz, N.; Kok, E.; Javitt, N.B.:
Postprandial serum bile acid for the detection of hepatobiliary disease.
J.Amer.Med.Assoc. 225, 292-293 (1973)

18. Kok, E.; Surstein, S.; Javitt, N.B.; Gut, M.; Chang, Y.B.:
Bile acid synthesis.
J.Biol.Chem. 256, 6155-6159 (1981)

19. Lloyd-Still, J.D.; Demers, L.M.:
Serum Glycine-conjugated Bile Acids in Pediatric Hepatobiliary Disorders.
Am.J.Clin.Pathol. 71, 444-451 (1979)

20. Niessen, K.H.; Oßwad, P.; Brügmann, G.; Hartmann, F.:
Untersuchung der Pankreas- und Gallenfunktion bei Säuglingen und Kindern.
II. Befund bei Patienten mit Cöliakie, Mucoviscidose und exokriner Pankreasinsuffizienz.
Z.Kinderheilk. 116, 291-304 (1974)

21. Niessen, K.H.:
Gallensäuren im Darmsaft bei Säuglingen und Kindern mit Malabsorptions- und Maldigestionssyndromen.
Fortschr.Med. 96 Jg., Nr. 38, 1933-1936 (1978)

22. Niessen, K.H.; Theisen, M.:
Warum haben Kinder relativ selten Gallensteine ? Untersuchungen der Lithoindices und Gallensäurenmuster bei gesunden sowie kranken Säuglingen und Kindern.
Monatsschr.Kinderheilk. 128, 551-557 (1980)

23. Niessen, K.H.:
Untersuchungen der Gallensäuren im Darmsaft bei Säuglingen und Kindern mit Malabsorptions- und Maldigestionssyndromen.
Habilitationsschrift, Tübingen (1977)

24. Nutritions Reviews:
Bile acid malabsorption in cystic fibrosis.
Nutr.Rev. 32, Nr. 8, 232-234 (1974)

25. Pennington, C.F.; Ross, P.E.; Bouchier, I.A.D.:
Serum bile acids in the diagnosis of hepatobiliary disease.
GUT 18, 903-908 (1977)

26. Raedsch, R.; Hofmann, A.F.; Tserng Kou-Yi:
Separation of individual sulfated bile acid conjugates as calcium complex using reserved-phase partition thin layer chromatography.
J.Lipid Res. 20, 796-800 (1979)

27. Regan, P.T.; Malageloda, J.R.; Dimagno, E.P.; Go,V.L.W.:
Reduced Intraluminal Bile Acid Concentrations and Fat Maldigestion in Pancreatic Insufficiency: Correction by Treatment
Gastroenterology 77, 285-289 (1979)

28. Roy, C.C.; Weber, A.M., Morin, C.L.; Combes, J.C.; Nussle, D.; Megevand, A.; Lasalle, R.:
Abnormal biliary lipid composition in cystic fibrosis: Effect of pancreatic Enzymes.
N.Eng.J.Med. 297, 1301-1305 (1977)

29. Roy, C.C.; Delage, G.; Fontaine, A.; Robitaille, L.; Chartrand, L.; Weber, A.M.; Morin, C.L.:
The fecal microflora and bile acids in children with cystic fibrosis.
The American Journal of clinical Nutrition 32, 2404-2409 (1979)

30. Sandberg, D.H.:
Bile acid concentrations in serum during infancy and childhood.
Pediat.Res. 4, 262-267 (1970)

31. Schentke, U.; Jaroß, W.; Trübsbach, A.; Renger, F.:
Die diagnostische Bedeutung der Konjugierten Gallensäuren des Blutserums.
Zschr.Inn.Med., Jg. 27, 663-666 (1972)

32. Starkey, B.J.; Goodchild, M.:
Postprandial total serum bile concentrations in cystic fibrosis.
Monogr.Paediat. 10, 12 - 18 (1979)

33. Touchstone, J.C.; Levitt, R.E.; Levin, S.S.; Soloway, R.D.:
Separation of conjugated bile acids by reserve phase thin layer chromatography.
Lipids, Vol. 15, No. 5, 386-387 (1980)

34. van Berge Henegouwen, G.P.; Ruben, A.; Brandt, K.H.:
Quantitative analysis of bile acids in serum and bile, using gas liquid chromatography.
Clin.Chim.Acta 54, 249-261 (1974)

35. Watkins, J.B.; Perman, J.A.:
Bile acid metabolism in infants and children.
Clin.Gastroenterology 6, 201-218 (1977)

36. Watkins, J.B.; Tercyak, A.M.; Szczepanik, P.; Klein, P.D.:
Bile salt kinetics in cystic fibrosis:
Influence of pancreatic enzyme replacement.
Gastroenterology 73, 1023-1028 (1977)

37. Weber, A.M.; Roy, C.C.; Morin, C.L.; Lasalle, R.:
Malabsorption of bile acids in children with cystic fibrosis
N.Engl.J.Med., Nov.8, 1001-1005 (1973)

38. Weber, A.M.; Roy, C.C.; Chartrand, L.; Lepage, G.; Dufour, O.L.; Morin, C.L.; Lasalle, R.:
Relationship between bile acid malabsorption and pancreatic insufficiency in cystic fibrosis.
GUT 17, 295-299 (1976)

Ich danke Herrn Professor Dr. Niessen für seine
Freundlichkeit und tatkräftige Unterstützung.

L e b e n s l a u f

Am 12. Juni 1950 wurde ich, Philipus Tri Handoko S e t i a d i, als Sohn der Eheleute Sindhu Pratjojo Setiadi und Sri Setiadi in Bandung / Indonesien geboren.

Nach sechs Grundschuljahren in Bandung besuchte ich dort das St.-Aloysius-Gymnasium, wo ich am 22. November 1968 das Abitur ablegte.

Im Januar 1969 begann ich das Studium der Physik an der Technischen Hochschule in Bandung und wechselte zum Wintersemester 1970/1971 nach Stuttgart über.

Im Wintersemester 1971/1972 begann ich in Tübingen mit dem Studium der Humanmedizin. Hier bestand ich am 25. September 1972 das Vorphysikum und am 21. April 1974 das Physikum.
Am 29. August 1975 legte ich den ersten, am 31. März 1977 den zweiten und am 24. April 1978 den dritten Teil des medizinischen Staatsexamens ab.

Seit dem 1. Juli 1978 bin ich in chirurgischer Facharztweiterbildung.

Vom 1. Juli 1978 bis 30. September 1981 war ich Assistenzarzt in der Chirurgischen Abteilung des St.Josefs-Krankenhauses in Leverkusen (Chefarzt Dr.med. L.van Beeck), vom 1. Oktober 1981 bis 30. September 1982 war ich Assistenzarzt der Unfallchirurgischen Klinik am Städtischen Krankenhaus Solingen, Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Köln, Chefarzt Dr.med. H.Fleischer. Seit dem 1. Oktober 1982 bin ich im selben Hause in der Allgemeinchirurgischen Klinik, Chefarzt Professor Dr.med.van Lessen, tätig.

Seit 18. Juli 1974 bin ich mit Johanna Mathilda Loman verheiratet. Wir haben zwei Kinder.